

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ
Фармацевтичний факультет
Кафедра клінічної фармації

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри клінічної фармації
Олена Самогальська
«___» _____ 202_ р.

Індекс УДК: 615.036.8:615.214.4:616.1/4-08

КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему: «Аналіз застосування седативних лікарських засобів у хворих терапевтичного стаціонару»

Виконав здобувач вищої освіти 5 курсу
очної форми навчання
спеціальності 226 Фармація, промислова фармація
_____ Артем Згривець

Науковий керівник:
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри клінічної фармації
_____ Олена Самогальська

ТЕРНОПІЛЬ 2024

ЗМІСТ

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ-----	3
ВСТУП-----	4
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО СЕДАТИВНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ-----	8
1.1 Поняття седативних лікарських засобів-----	8
1.2 Класифікація седативних лікарських засобів-----	8
1.3 Огляд груп седативних засобів. Механізм дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, показання до застосування, побічні дії-----	9
1.4 Огляд найрозповсюдженіших патологій внутрішніх органів при яких застосовуються седативні засоби у складі комплексної терапії-----	16
1.5 Застосування седативних лікарських засобів у складі комплексної терапії при патологіях внутрішніх органів, загострення яких спричинені стресом----	20
РОЗДІЛ 2. АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕДАТИВНИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ ТЕРАПЕВТИЧНОГО СТАЦІОНАРУ-----	24
ВИСНОВКИ-----	39
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ-----	40

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ВОЗ – Всесвітньої організації охорони здоров'я

ГАМК – гама-аміномасляна кислота

ГЕРХ – гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба

ЕКГ – електрокардіограма

ІХС – ішемічна хвороба серця

РАА – ренін-ангіотензин-альдостеронова система

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ЦНС – центральна нервова система

ВСТУП

Стрес у сучасному світі є невід'ємною частиною життя людей. Це чинник з яким кожна людина стикається щодня хоча б один раз і він має ефект на організм людини. За даними МОЗ України, станом на 2022 рік, понад 70% українців відчували стрес і стан знервованості. Щонайбільше, лише 2% з 70% звернулись за допомогою до фахівця. Також стало відомо, що понад 80% українців ніколи не зверталися до фахівців з психологічної допомоги. За думкою експертів, це свідчить про майже повну відсутність культури піклування про своє психічне здоров'я [1].

Вирішальним чинником виникнення стресу в українців є військові дії на нашій території. Війна торкнулася кожного громадянина України, що має вже опосередкований або неопосередкований вплив на здоров'я. В першу чергу страждає психічне здоров'я людини тому, що більшість населення не стикалося з викликами війни. Для населення України в умовах повномасштабного вторгнення російської федерації паралельно відбувається травматизація як індивідуальна, так і колективна, це негативно позначається на рівні індивідуального і громадського психосоматичного здоров'я. Проблема існує ще в тому плані, що індивідуальна і колективна травми потенціують одна одну у нашому суспільстві. Посилюється це на фоні навмисних дій російських військових, які стали причинами страт, катувань, депортацій, вигнання наших співгромадян, що через злочинні дії військово-політичного апарату рф загинули невинні люди, які не могли навіть чинити їм опору (для суспільства важче сприймати факт смерті у окупації чи концтаборі, ніж смерть на полі бою) [2]. Стрес — це стан, при якому людина відчуває психічну напругу, внаслідок дії зовнішніх факторів, а також внутрішніх умов. В результаті цього людина емоційно реагуватиме, що призведе до фізіологічних і психологічних зрушень. Однією з найбільш правильних теорій вважається теорія канадського ендокринолога Ганса Сельє. На його думку, кожному організму притаманний механізм, який є відповідальним за підтримку внутрішнього балансу і рівноваги.

Відповідно до цього існують захисні і пристосувальні реакції, які підвищують здатність організму чинити опір чинникам, що викликали стрес, зазвичай це проявляється посиленням збудженням центральної нервової системи. Варто зазначити, коли подразник є присутнім, стрес має більше виражену форму. Стресовий стан не завжди може бути тимчасовим, не завжди легко його подолати, з цього випливає ризик виникнення захворювань або загострення вже наявних [3].

Сучасне сьогоднішнє Україна — надзвичайно стресовий період, люди регулярно відчують стресові ситуації. Тим не менш у певної частки людей стресова ситуація може перерости у тривожний розлад, досить навіть одного епізоду стресу, що може стати підставою розвитку тривожного розладу. Хоча варто зазначити, що є немаленька кількість людей, які перебувають постійно у стресових подіях, тим не менш залишаються достатньо адекватними у емоційному плані. З цього випливає те, що у цих людей навіть при перманентному стресі не розвиваються тривожні розлади [8].

Стрес часто виникає під впливом внутрішніх умов — страх, занепокоєння, тривалої відсутності бажання щось робити і може викликати сильну реакцію у вигляді емоцій. Тобто не завжди стрес виникає під впливом зовнішніх факторів (наприклад, погана погода, небажана зустріч із людиною, в нашій сучасності — повітряна тривога). Не менш важливим фактором є хронічні захворювання, надмірна вага (що у більшості викликає незадоволеність своїм зовнішнім виглядом), дефіцит вітамінів тощо [4]. Симптоматично стрес може проявлятися у вигляді когнітивних, фізичних, емоційних порушень, а також у вигляді міжособистісних реакцій:

- когнітивні: неуважність, знижена концентрація, занепокоєння, нерішучість у своїх діях.

- емоційні: відчуття сорому, гнів, тривожність, відчуття порожнечі, заціпеніння, страх.

- Фізичні: безсоння, відчуття втоми, болі в м'язах, головний біль, шлунково-кишкові розлади, відчуття напруги. - Міжособистісні: проблеми у сім'ї, на роботі, недовіра до оточуючих [6].

Тривалий стрес небезпечний для людини, так як він впливає на усі основні системи організму людини [7]. При впливі на опорно-руховий апарат напружуються м'язи, це допомагає організму уникнути або зменшити травмування і відчуття болю. При хронічному стресі через напругу у м'язах в області шиї, плечей та голови — виникають головні болі, а це в свою чергу впливає через спазмування судин у стані м'язової напруги, що і спричинює мігрені [7]. Впливаючи на дихальну систему, стресовий стан спричинює задишку і гіпервентиляцію, це стається через звуження дихальних шляхів між легенями та носом. Гострий стрес може навіть спричинити ядуху, що разом з вищепереліченими респіраторними симптомами може викликати паніку [7]. Серцево-судинна система чи не найбільше страждає через вплив стресу. При гострому стресі це проявляється збільшенням частоти серцевих скорочень, відчуттям сильного серцебиття. Хронічний стрес сприяє розвитку ризику серцевого нападу, гіпертонії, інсульту, також може підвищуватись рівень холестерину, що збільшує ризик розвитку атеросклерозу [7]. Оцінюючи вплив стресу на шлунково-кишкову систему, експерти дійшли висновку, що люди можуть відчувати біль у шлунку, нудоту, здуття, може виникнути блювота. Також частим проявом є збільшення апетиту, що призведе до переїдання і збільшення маси, і навпаки відсутність або зменшення бажання харчуватись [7]. Розглядаючи ендокринну систему під час стресу, було досліджено, що наднирники виділяють адреналін і норадреналін, це в свою чергу призводить до збільшення частоти серцевих скорочень, розширення зіниць, приливу сил, збільшення частоти дихання. Тоді гіпофіз стимулює CRH гормон, який діє безпосередньо на кору наднирників, ті в свою чергу виділяють кортизол — гормон стресу [4]. Кортизол підвищує артеріальний тиск, знижує чутливість до болю, загострює пам'ять і концентрацію, тим не менш знижує здатність імунної системи виконувати свою функцію [5]. Вивчаючи нервову систему під дією

стресу, дослідники дійшли висновку, що ЦНС перш за все важлива для регулювання вегетативної нервової системи, яка розпізнає потенційні загрози. Це потрібно для того, щоб у організмі людини активувалась система захисту, яка буде давати відсіч стресовим ситуаціям та чинникам [7]. Також варто не забувати, що при стресі загострюються шкідливі звички, наприклад вживання тютюну або надмірне вживання алкоголю, що також несе за собою тягар погіршення загального стану і негативний вплив на внутрішні органи та системи.

З врахуванням наведених даних ми сформулювали мету нашої роботи: проаналізувати особливості застосування седативних лікарських засобів у хворих терапевтичного стаціонару, які визначали стрес причиною загострення хронічних захворювань внутрішніх органів.

Для виконання мети дослідження поставлено наступні завдання:

1. Проаналізувати доступні літературні джерела, присвячені питанням застосування седативних лікарських засобів при патології внутрішніх органів.
2. Провести ретроспективний аналіз карт стаціонарних хворих терапевтичного відділення, яким призначалися седативні лікарські засоби.
3. Проаналізувати частоту, ефективність і безпеку застосування лікарських засобів з седативною дією у хворих з патологією внутрішніх органів.

РОЗДІЛ 1

ЗАГАЛЬНІ ВІДОМОСТІ ПРО СЕДАТИВНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ПРИ ПАТОЛОГІЇ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ

1.1 Поняття седативних лікарських засобів

Седативні лікарські засоби — це препарати, які чинять заспокійливу дію на центральну нервову систему, не викликаючи при цьому явних порушень її роботи [9]. Ці препарати можуть усувати або зменшувати прояви дисфункції центральної нервової системи, такі як поганий настрій, дратівливість, їм притаманно мати потенціуючу дію на анальгетики, транквілізатори і снодійні засоби, також вони здатні нормалізувати сон і встановити ментальну рівновагу. Відмінною рисою від транквілізаторів є те, що седативні засоби не викликають лікарської залежності, також не мають міорелаксуючої властивості [11].

1.2 Класифікація седативних лікарських засобів.

Седативні засоби поділяються на декілька груп, для початку виділимо дві основних:

- препарати брому — Адоніс-бром, Натрію бромід, Калію бромід, Мікстура Павлова;

- фітопрепарати — монопрепарати з групи валеріани (настої, екстракти, настойки); препарати з групи кропиви собачої (настойки, настої); настойки пасифлори; настойки піону.

А також велика група комбінованих препаратів (Персен, Новопацит, Корвалол, Деприм, Валокордин, Пасидорм, Санасон, Седафітон тощо).

Седативні властивості також мають інші групи лікарських засобів: транквілізатори, антигістамінні засоби, у низьких дозах — барбітурати; ноотропи [10].

1.3 Огляд груп седативних засобів. Механізм дії, фармакокінетика, фармакодинаміка, показання до застосування, побічні дії.

Першою розглянемо групу бромідів. Солі бромю традиційно застосовувалися для поліпшення сну, як протисудомний засіб, в менших дозах ці препарати застосовували для усунення тривоги і для досягнення заспокійливого ефекту [12,13]. З другої половини 19-го століття, броміди широко застосовувались для купірування тривоги і седації пацієнтів. У цієї групи препаратів складний механізм дії. Вони діють шляхом заміщення хлоридів. Це означає, що активність бромідів залежить не тільки від кількості введеного препарату, а також і від функціональної здатності нирок хворого, кількості спожитої рідини. З фармакокінетичної точки зору, проблема полягає в тому, що броміди кумулюють у організмі і повільно виводяться з нього [13]. Період напіввиведення — приблизно два тижні, а за першу добу виводиться всього лиш близько 10% препарату [12]. Це в свою чергу призводить до негативних явищ, найвідомішим з яких є так званий «бромізм». Хворий швидко втомлюється, відчуває слабкість, погіршуються когнітивні навички, з'являється сонливість, уповільнена ритміка серця, сповільнена мова, порушення моторики. Характерними для бромізму є шкірні висипки, кон'юнктивіт, кашель, галюцинації, амнезія [14]. Висипи мають скарлатинозний або короподібний вигляд, також може характеризуватися як багатоформна еритема. При проявах бромізму препарат негайно відміняють і одночасно починають вводити хлорид натрію, спосіб введення залежить від ступеня тяжкості проявів, якщо важкі — вводять парентерально, помірні або легкі — у вигляді напою [11]. Що стосується фармакодинаміки, то броміди позитивно впливають на центральну нервову систему при невротичних, незадоволених, збуджених і внутрішньо напружених станах. Знімає всі типи внутрішнього гальмування, концентруючи широке гальмування у місці виникнення, а також перешкоджає його поширенню на сусідні ділянки кори великого мозку і цим усуває гіпнотизацію. Допомогає відновити умовно-рефлекторну діяльність при патологічній

інертності до подразника та неадекватних гальмівних процесах [11]. Броміди показані при широкому спектрі захворювань. Наприклад, при неврозах, епілептичних станах, на початкових стадіях серцево-судинних патологій (артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця), а також при хворобах шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка та дванадцятипалої кишки). Найвживанішим препаратом з цієї групи є мікстура Павлова [11]. Седативні фітозасоби — це препарати з натуральними компонентами, що мають седативні, анксиолітичні, снодійні та заспокійливі властивості. Часто вони є препаратами вибору, так як є достатньо безпечними до застосування, через маленький ризик психічної залежності, а також мають відносно малий ризик побічних реакцій. Традиційно найпопулярнішими фітозасобами є монопрепарати з групи валеріани (настойки, екстракти, настої). У народі часто валеріана використовується для заспокоєння нервів, а також як засіб при безсонні. Та нещодавні дослідження показали, наскільки широкий спектр дії цього фітозасобу. Наприклад, в ході експерименту на дорослих рибках (*Danio rerio*), з'явилися дані, що валеріана має потенціал до застосування як протисудомний засіб, тобто як альтернатива при захворюванні на епілепсію [15]. Також був зроблений висновок щодо екстракту валеріани — він має виражену спазмолітичну і знеболюючу дію, яка відбувається за рахунок дофамінергічних і серотонінергічних систем [16]. Валеріана діє як антиоксидант, тобто може бути використана для зниження проявів безсоння пов'язаних з окислювальним процесом стресу [17]. Дослідження щодо антикоронаростастичного і антибронхоспастичного ефекту показали, що валеріана має виражену антикоронарну, антигіпертензивну і антибронхоспастичну дію. Воно підтверджує, що рослина традиційно використовується для лікування серцево-судинних і респіраторних захворювань [18]. Основним механізмом дії валеріани є посилення ГАМК-ергічної медіації, що знижує збудливість нейронів і викликає седативний ефект. Також валеріана взаємодіє з рецепторами зворотного захоплення серотоніну. Її біологічно активні речовини (ефірна олія, валеріанова кислота, борнеол) посилюють вплив на аденозинові рецептори, тим

самим спаричиняючи гальмівну дію на нейрони і настає розслаблення. Гідроксипінорецин (активний компонент валеріани) може зв'язуватися з бензодіазепіновими рецепторами, а це в свою чергу гарно впливає на якість сну. Спазмолітичний ефект проявляється за рахунок дії на гладку мускулатуру, зменшуючи її скоротливість. Найчастіше застосовують препарати валеріани при станах стресу, тривоги, м'язової напруги і в комбінації для лікування серцево-судинних розладів. Побічні ефекти виражаються у алергічних реакціях, сонливості, пригнічення центральної нервової системи, шлунково-кишкових розладах [19].

Тепер розберемо траву пустирника. У склад екстракту входять ефірні олії, алкалоїди леопурину, стероїдні глікозиди, кислота аскорбінова, сапоніни, солі мінеральних речовин, іридоїди, поліфенольні сполуки (рутин, кверцетин, квінквелозид). Фітозасоби пустирника пригнічують або знижують збудження центральної нервової системи, сприяють засинанню, допомагають нормалізувати артеріальний тиск, мають помірний інотропний ефект. У дорослих застосовується як заспокійливий засіб у випадку підвищеної нервової збудливості, серцево-судинних невротичних станах, на ранніх стадіях гіпертонії та при легкому безсонні. Пустирник потенціює ефекти антигіпертензивних, седативних і снодійних засобів, а також анальгетиків і серцевих глікозидів. Побічні ефекти проявляються з боку шлунково-кишкового тракту у вигляді диспепсичних розладів, з боку нервової системи може проявлятися у вигляді сонливості, зниження когнітивних навичок, з боку імунної системи — алергічні реакції [20].

Розглянемо препарати пасифлори. Листя пасифлори традиційно використовуються в медицині як заспокійливий засіб і має транквілізуючі, анксиолітичні властивості. Активними компонентами цього препарату є сапоніни, а також флавоноїди. З нейрофармакологічних досліджень було виявлено, що гідроетанольні витяжки виявляли анксиолітичну дію у досліджуваних щурів. Також дослідили, що водні витяжки з листя пасифлори мають седативний ефект за рахунок наявних у ній флавоноїдів. З цього

впливає, що вплив пасифлори здійснюється за рахунок ГАМК-ергічного шляху, що відіграє важливу роль у седатії [21]. Дослідження показали, що пасифлора може бути чудовим засобом проти тривоги або допоміжним елементом у складі анксиолітичної терапії. Це ж стосується і легких порушень сну, у малих дозах пасифлора позитивно впливає на його якість, для цього використовується чай з пасифлори. Фітозасоби пасифлори позитивно впливають на лікування захворювань внутрішніх органів, виявляючи протизапальні, протимікробні, гепатопротекторні, серцево-судинні, протипухлинні та антидепресивні ефекти. Повідомлялося про рідкісні побічні реакції, пов'язані з екстрактом пасифлори, включаючи алергічні реакції, подразнення носових пазух, риніт і шкірні висипки [23,24], хоча вважається, що ці реакції можуть бути викликані різними іншими інгредієнтами, що містяться в продуктах Пасифлори. В одному випадку повідомлялося про нудоту, блювання, сонливість і тахікардію у людей після прийому пасифлори [25]. Оскільки пасифлора має седативну дію і може викликати сонливість, сповільнювати реакцію, тому варто дотримуватися обережності при керуванні автомобілем або при роботі з важкими механізмами [22].

Комбіновані фітопрепарати седативної дії — це засоби, які у своєму складі мають компоненти рослинного походження у поєднанні з іншими сполуками, наприклад мікстура Бехтерева (настій горицвіту весняного, бромід натрію і кодеїну фосфат) [26]. Комбіновані засоби розберемо на прикладі ново-паситу. Цей препарат містить 7 лікарських рослин: трава пасифлори, шишки хмелю, листя та квітки глоду, корінь валеріани, трава меліси, трава звіробою, квіти бузини і напівсинтетичний препарат гвайфенезин [27]. Механізм дії полягає в інгібуванні моноамінооксидази і інгібуванні зворотного захоплення серотоніну. З точки зору фармакодинаміки звіробою трава чинить антидепресивну дію, валеріана чинить заспокійливу і снодійну дії, при цьому в комбінації з гвайфенезином екстракт валеріани потенціює анксиолітичну і міорелаксуючу дії, інші компоненти чинять переважно заспокійливу дію. Показаний при неврастенії, особливо якщо пацієнт має неспокій, сум, страх,

підвищену тривожність, погану концентрацію, втому, безсоння, в тому числі, якщо це пов'язано з загостренням захворювань внутрішніх органів на фоні стресу. Варто враховувати взаємодії з іншими лікарськими засобами і протипоказання до застосування. Побічними ефектами є алергічні реакції, диспепсичні розлади, сонливість і загальні розлади такі як загальна слабкість, зниження когнітивних навичок [28].

Також варто розглянути такі групи препаратів як транквілізатори, ноотропи, барбітурати. Транквілізатори — це психотропні препарати, які здатні усунути або полегшити симптому неврозу — тривогу, емоційний стрес, страх і порушення сну. Транквілізатори поділяються на дві групи: похідні бензодіазепіну — діазепам, феназепам, лоразепам, гідазепам, бромазепам, тощо; анксиолітики різної будови — буспірон, мебікар, гідроксизин [29]. Бензодіазепіни відомі своїм депресивним впливом на центральну нервову систему, вони стрімко проникають через гематоенцефалічний бар'єр при цьому седативна дія забезпечується впливом на ГАМК [30]. Для прикладу розберемо діазепам. Механізм дії забезпечується сприянням активності гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК). За рахунок алостеричного зв'язування в лімбічній системі забезпечується протитривожний (анксиолітичний) ефект. При такому ж зв'язуванні у спинному мозку забезпечується міорелаксантний ефект. А седативний і протисудомний ефекти реалізуються через зв'язування з рецепторами в таламусі, корі головного мозку і мозочку. Побічні реакції діазепаму включають в себе пригнічення центральної нервової системи, бульбарних центрів, абстинентний синдром. Нерідко можуть зустрічатися серцево-судинні синдроми (колапс, брадикардія, гіпотонія), непритомність, втома, сплутаність свідомості, нудота, подвійне бачення, загальна слабкість, гальмування [31]. Втім, якщо застосовувати препарат згідно протоколів, з урахуванням взаємодій, то побічних реакцій зазвичай вдається уникнути.

Приклад транквілізаторів атипової будови — буспірон. Цей анксиолітичний засіб належить до групи азапіронів, він має високу спорідненість до серотонінових рецепторів. Діє частково як агоніст серотоніну і

як слабкий антагоніст дофаміну. Вважається, що механізм полягає у підвищеній серотонінергічній активності у мигдалині, а також інших ділянках мозку, що відповідають за тривогу або страх. Зазвичай буспірон застосовують при генералізованих тривожних розладах, тим не менш він може бути корисним при інших психіатричних і неврологічних розладах (наприклад, хвороба Паркінсона, депресія, деменція, синдром дефіциту уваги, соціальна фобія). Побічні ефекти: запаморочення, нечіткість зору, шкірні висипки, біль у м'язах і кістках, тремор, загальна слабкість [32]. Але, знову ж таки, якщо використовувати засіб раціонально, уникнути побічних ефектів вдасться.

Ноотропи — це психотропні препарати, які покращують когнітивні функції за рахунок різних механізмів. Ці засоби включають цілий ряд речовин, від похідних нейромедіаторів до натуральних рослин, нерідко їх комбінації. Доведено, що ноотропи підвищують швидкість психічних процесів відносно звичайного рівня у здорових людей. Механізми дії є різноманітними, але найбільш обґрунтований полягає у підвищенні рівнів ацетилхоліну в синапсах, моноаміноксидази, довготривале посилення процесів через нейромодуляцію глутаматних рецепторів і зменшення рівнів аденозину [33]. Найрозповсюдженішими препаратами цієї групи є фенібут, цитиколін, пірацетам. Розглянемо приклад фенібуту. Він є похідним гамма-аміномасляної кислоти та фенілетиламіну. Механізм дії полягає у забезпеченні антигіпоксичної та антиамнестичної функцій. При цьому поліпшуються когнітивні показники — увага і пам'ять, швидкість реакції, посилюється розумова та фізична працездатність. Встановили, що цей препарат підвищує енергетичний потенціал нейронів, покращуючи функцію мітохондрій. Фенібут також має транквілізуючий ефект, він знімає психічне та емоційне напруження, тривогу, роздратованість, страх, сприяє сну, потенціює дію снодійних, наркотичних засобів, нейролептиків і протиепілептичних препаратів. Механізм седативної дії пояснюється зв'язуванням з ГАМК-бета-рецепторами в мозку, при цьому не викликає небажаних седативних ефектів, таких як запаморочення або сонливість. Препарат не має впливу на холінергічні та адренергічні

рецептори. Показаний він при астенії та тривожно-невротичних станах, безсонні, у вигляді комплексної терапії при лікуванні абстинентного синдрому [34]. Часто застосовується як додатковий засіб при терапії захворювань внутрішніх органів. Тим не менш, засіб може викликати ряд побічних реакцій — безсоння, диспепсичні розлади, тривогу і лікарську залежність. Лікарям слід бути обережними, оскільки деякі пацієнти, які потребують препарати цієї групи, є абсолютно здоровими. Це пояснюється тим, що порушуються норми і вимоги до рекламування даних засобів, через що люди вірять у різкі зміни в плані підвищення когнітивних здібностей [33]. Згідно з цими даними, рекомендовано дотримуватися правил раціонального призначення препарату хворому, для запобігання виникнення небажаних ефектів.

Барбітурати — це клас снодійно-седативних засобів, що застосовуються для лікування порушень сну, судом, абстинентного синдрому і передопераційної тривоги, а також для індукції коми при внутрішньочерепній гіпертензії. До барбітуратів, дозволених до клінічного застосування належать фенобарбітал, метогекситал, буталбітал, пентобарбітал, примідон та амобарбітал. Механізм дії препаратів цієї групи полягає у постсинаптичному потенціюванні гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) шляхом взаємодії з α та β субодиницями ГАМК-А рецепторів. Похідні барбітурової кислоти збільшують потік хлорид-іонів, викликаючи постсинаптичну гіперполяризацію і пригнічення центральної нервової системи. Найцікавіше те, що барбітурати унікальні своїм механізмом дії, бо здійснюється потенціювання ГАМК-рецепторів за рахунок припливу хлорид-іонів, навіть при дуже низькій концентрації гамма-аміномасляної кислоти [35]. Для прикладу розглянемо комбінований засіб барбовал. Альфа-бромізовалеріанової кислоти ефір діє як седативний та спазмолітичний агент за рахунок стимуляції рецепторів ротової порожнини та носоглотки, знижує рефлекторну збудливість центральної нервової системи, потенціює гальмівні процеси кіркових та підкіркових нейронів, знижує активність центрального судинорухового центру, а також здійснює спазмолітичну дію на гладку мускулатуру. Фенобарбітал пригнічує активуючі впливи на центри ретикулярної

формації в середньому мозку і кору в довгастому мозку, при цьому зменшує потік збудливих впливів до кіркових і підкіркових структур. Залежно від дозування може спричиняти седативний, анксиолітичний і снодійний ефекти. Важливо відмітити, що барбовал позитивно впливає на вазомоторні центри, зменшуючи збуджувальні впливи на них, знижує загальний артеріальний тиск, усуває та запобігає спазму судин, особливо судин серця. Ментол, що входить до складу ментилового ефіру ізовалеріанової кислоти, має заспокійливу дію на центральну нервову систему, сповільнює моторику шлунка та кишечника, спазмолітично діє на гладку мускулатуру. Показаний цей засіб при неврозах, істерії, безсонні, що важливо у терапії комплексного лікування легких нападів стенокардії, артеріальної гіпертензії початкової стадії, при функціональній тахікардії, шлунково-кишковому спазмі, метеоризмі. Побічними ефектами є диспепсичні розлади, загальна слабкість, сонливість, стомлюваність, зниження артеріального тиску (гіпотензія), брадикардія, алергічні реакції, лікарська залежність [36].

1.4 Огляд найрозповсюдженіших патологій внутрішніх органів при яких застосовуються седативні засоби у складі комплексної терапії.

Першими до розгляду будуть серцево-судинні захворювання. А саме артеріальна гіпертензія та ішемічна хвороба серця. Артеріальна гіпертензія — це патологічний стан, який характеризується стійким підвищенням артеріального тиску: систолічний більше 140 мм.рт.ст, діастолічний — більше 90 мм.рт.ст. Існує також гіпертензія з систолічним тиском вище 140 мм.рт.ст, а діастолічним — нижче 90 мм.рт.ст [37]. Етіопатогенез даного захворювання полягає у розладі функцій однієї або декількох систем регуляції артеріального тиску, спричинений різноманітними генетичними факторами та факторами навколишнього середовища. Важливу роль у розвитку артеріальної гіпертензії відіграють ренін-ангіотензин-альдостеронова (РАА) система, симпатичний відділ вегетативної нервової системи, натрійуретичні пептиди та речовини, що

виробляються в ендотелії судин (простацикліни, ендотеліни). Збільшується ризик виникнення артеріальної гіпертензії при надмірному споживанні натрію (наприклад кухонна сіль), при недостатній фізичній активності, ожирінні і стресі. Клінічно виражається у швидкій втомлюваності, головних болях, порушеннях сну. Хвороба має тривалий і нестабільний перебіг, у деяких пацієнтів можуть розвиватися ускладнення з боку органів, але це залежить від стадії та тяжкості захворювання. З часом гіпертонія може призвести до збільшення лівого шлуночка, прискориться розвиток атеросклерозу коронарних, ниркових, сонних артерій та артерій нижніх кінцівок. Також збільшується ризик виникнення інсульту, дисфункції нирок (початкові симптоми альбумінурії 30-300 мг/добу, ниркова недостатність), судинних змін сітківки, розшарування аорти. Підвищений ризик смерті з приводу захворювань судин [38]. Профілактика гіпертонічної хвороби фундаментально полягає у запобіганні ураження органів-мішеней. Дослідженнями було доведено, що значна частина судинних, серцевих, ниркових і мозкових ушкоджень на фоні гіпертонії очевидно пов'язані з опосередкованим запаленням у цих органах-мішенях. З цього випливає, що варто розглядати протизапальну терапію як один з підходів профілактики і лікування цієї патології [41]. Варто також не забувати про важливість зниження ризиків спричиняючих гіпертонію. Тобто пацієнту потрібно відмовитись від шкідливого способу життя (тютюнопаління, вживання великої кількості натрійвмісних продуктів), а наперевагу йому вести здоровий спосіб життя, також збільшити споживання калію і зменшувати вплив стресу. Щодо ішемічної хвороби серця. Ішемічна хвороба серця — це багатогранне захворювання патофізіологічно, яке зазвичай ототожнюють з атеросклеротичними бляшками, що не завжди є істиною. Насправді причинами, окрім атеросклеротичної бляшки, можуть бути неправильний спосіб життя, фізіологічний механізм старіння, дисліпідемія, цукровий діабет, тютюнопаління, генетична схильність. Для наочності розглянемо механізм старіння. З точки зору гістопатології старіння асоціюється з фіброзом судин, зменшенням еластину, збільшенням відкладень колагену, потовщення інтими і накопичення

субендотеліального холестерину і фосфоліпідів. Діючи одночасно з серцево-судинними факторами ризику, старіння є визначальним у прогресуванні атеросклеротичних уражень і атеросклерозу, що призводить до погіршення перфузії міокарда. Ще одним важливим механізмом є запалення. У нормі лейкоцити не активуються ендотелієм. Тим не менш запалення значно змінює взаємодії між ними, спричиняючи експресію ендотелієм молекул адгезії, які зв'язуються лейкоцитами і підтримують та посилюють місцеву реакцію запалення. Крім того, у місці запалення здатні вироблятися кілька протеолітичних ферментів, які підвищують ймовірність розриву атеросклеротичних бляшок [39]. Діагностика включає в себе електрокардіограму (ЕКГ), ехокардіографію серця (ЕхоКГ), стрес-тести (велоергометрія, стрес-ЕхоКГ), коронарографія («золотий стандарт» у діагностиці), маркери некрозу міокарда — тропонін [40]. Профілактика ішемічної хвороби серця включає в себе комплекс заходів, які варто дотримуватись для зменшення ризиків рецидивів: зменшення стресу, здорова дієта, регулярні візити до кардіолога, відмова від тютюнопаління, своєчасне лікування патологій пов'язаних з ризиком провокування ІХС (артеріальна гіпертензія, різноманітні форми атеросклерозу, цукровий діабет тощо), не менш важливо збільшити фізичну активність (прогулянки на свіжому повітрі, наприклад) [42].

Хронічні захворювання підшлункової залози і жовчного міхура можуть загострюватись внаслідок стресу. Хронічний панкреатит — це фіброзно-запальний синдром підшлункової залози з генетичними або іншими факторами ризику, які призводять до стійкої патологічної реакції паренхіми підшлункової залози на травму або стрес. Потенційними причинами можуть бути токсичні фактори (куріння, алкоголь), порушення метаболізму, генетичні фактори, аутоімунні механізми. Патогенетично хронічний панкреатит включає в себе стресову реакцію ацинарних клітин, порушення функції проток, персистуюче або змінене запалення. Патологія характеризується безперервним запаленням підшлункової залози з прогресуючою втратою ендокринної і екзокринної

функцій, внаслідок атрофії та заміщення її сполучною тканиною. Клінічно це проявляється у постійних або періодичних болях в животі, ендокринній недостатності (діабет) та екзокринній недостатності (розлади травлення). Рання діагностика є складною, через те, що зміни є малопомітними і можуть перекриватися змінами при інших захворюваннях. На пізніх стадіях хронічний панкреатит характеризується фіброзом і кальцифікацією паренхіми підшлункової залози. Також в діагностичні критерії входять розширені, звужені і викривлені панкреатичні протоки, звужені внутрішньопідшлункові жовчні протоки, звужена дванадцятипала кишка, наявність псевдокіст, тромбоз ворітної, верхньої брижової вени та/або селезінкової вени [43]. Під профілактичними заходами ми розглядаємо вчасне проведення лікування патологій шлунково-кишкового тракту, дотримання правил здорового харчування, дотримання прийому їжі за графіком, уникнення стресу, а також дотримання режиму сну [44].

Хронічний холецистит — це захворювання, викликане тривалим запаленням жовчного міхура, яке перешкоджає його фізіологічному або механічному спорожненню. Існує дві форми хронічного холециститу: калькульозний, тобто тісно пов'язаний з жовчною хворобою і характеризується наявністю каменів у жовчному міхурі (зустрічається у понад 90% випадків); некалькульозний (у порожнині жовчного міхура камені не утворюються). Найчастіше захворювання виникає на фоні жовчнокам'яної хвороби, іншими факторами ризику є похилий вік, швидка втрата маси тіла, ожиріння, вагітність, жіноча стать. Основний патогенетичний механізм полягає у закупорці міхурової протоки або порушенні спорожнення жовчного міхура. Камені, які знаходяться у порожнині міхура призводять до обструкції відтоку жовчі, чим викликають запалення і набряк його стінки. Патологія може мати тліючий перебіг, протікати з загостреннями, які супроводжуються сильним болем або взагалі здатна прогресувати у гостру форму холециститу, що є важким ускладненням і потребує негайного втручання [45]. Для успішної профілактики пацієнту необхідно дотримуватись дієти (відмовитись від жирної, гострої, смаженої,

надмірно солоної або солодкої їжі), підтримувати водний баланс (вживати таку кількість рідини, яка буде пропорційною масі хворого), вчасно діагностувати і лікувати інфекційні процеси, відмовитись від шкідливих звичок по типу тютюнопаління або вживання алкоголю, знижувати вплив стресу [46]. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) — це патологія, яка характеризується рецидивуючими або важкими проявами печії та регургітацією [47]. Причиною захворювання, ймовірно, є запальне ураження нижнього сфінктера стравоходу [48]. Патогенетично ГЕРХ пояснюється впливом шлункового рефлюксу, який є токсичним агентом, що пошкоджує стравохід. Цей вплив і є основним для визначення тяжкості патологічних процесів. Механізм цього процесу полягає у порушенні антирефлюксного бар'єру та зменшення здатності стравоходу очищати і буферизувати рефлюксат. Також подібні процеси виникатимуть в умовах нормального рефлюксного навантаження, якщо резистентність епітелію є поганою або збільшена вісцеральна чутливість [49]. Типові прояви включають відрижку, кислу відрижку, печію, утруднене ковтання, нудоту, біль у епігастральній області [50]. Фундаментальні профілактичні заходи при ГЕРХ: не вживати жирну їжу, помідори, цибулю, часник, перець, цитрусові, шоколад; припинити курити і вживати алкоголь; при надмірній вазі або ожирінні — знижувати масу тіла; носити вільний від тугих поясів, корсетів або бандажів одяг, щоб не провокувати збільшення внутрішньочеревного тиску; уникати стресових ситуацій [51].

1.5 Застосування седативних лікарських засобів у складі комплексної терапії при патологіях внутрішніх органів, загострення яких спричинені стресом.

Перш за все, варто сказати, що терапія седативними засобами при захворюваннях внутрішніх органів спрямована на зниження рівня стресу. У випадку загострення патологій на фоні стресу, це є обов'язковий захід для

лікування наявних загострень і одночасно запобіжний для наступних. Подібні кризи для здоров'я людини можуть мати дуже негативні наслідки, тому потрібно негайно реагувати і до основної терапії підключати седативні засоби. Першим прикладом застосування цієї групи препаратів нам слугуватимуть серцево-судинні захворювання. Для початку потрібно зрозуміти як стрес впливає на серцево-судинну систему. В момент дії стресу симпатична нервова система активно виробляє гормони стресу, це в свою чергу призводить до збільшення частоти серцевих скорочень і підвищення кров'яного тиску. При цьому у серці відбуваються органічні зміни, що призводять до ішемії та аритмії, появи атеросклерозу або прогресування наявного, ішемічної хвороби серця. Також створюються умови для розвитку тромбів. Тепер щодо застосування седативних засобів. У гострій фазі лікування у комплексі з основними засобами показані транквілізатори. Надалі цілями фармакотерапії повинні бути: усунення ознак кардіоневрозу, седація і знаття неприємних симптомів. Це включає застосування трав'яних зборів, вітамінно-мінеральний комплекс (високі концентрації магнію і вітамінів групи В). Аналіз літератури показує, що обраними фітопрепаратами є валеріана, глід, пустирник, пасифлора, м'ята перцева, календула та інші [52-54]. Психоемоційний дисбаланс є одним з найпоширеніших проявів вегето-судинної дистонії. Седативні та фітотерапевтичні засоби є препаратами вибору для зменшення негативних проявів стресу, їм також притаманна корекція власне вегетативних розладів. Найчастіше застосовуються терапевтичні засоби стабілізуючої дії, серед яких провідні місця займають фітопрепарати. Особливою популярністю в останні роки користуються комбіновані фітопрепарати, які сприяють нормалізації центральних регуляторних механізмів розвитку психосоматичного захворювання, стабілізуючи кірково-підкіркові взаємовідносини, порушення яких лежать в основі вегето-судинної дистонії. Основними перевагами фітопрепаратів є наявність доведених стандартних і одночасно ефективних комбінацій біологічно активних речовин в одній лікарській формі, зменшення вимушеної поліпрагмазії при збереженні або підвищенні терапевтичної

ефективності; не менш важливими перевагами є покращення комплаєнсу і зменшення фінансового навантаження на пацієнта [52,55,56,57]. Що стосується побічних ефектів і безпеки застосування цих препаратів. Розглянемо на прикладі глуду. Доступні дані від 687 окремих пацієнтів, яких лікували кількісно визначеним екстрактом глуду або плацебо у десяти дослідженнях були об'єднані [58]. Аналіз досліджень показав вплив терапії на симптоми пацієнтів і фізіологічні показники, а також на зв'язок між статтю пацієнта та тяжкістю симптомів. У пацієнтів була знижена толерантність до активностей фізичного характеру, задишка при цих активностях, відчуття втоми, загальна слабкість, це було пов'язано з більш активною терапією і в пацієнтів з більш загрозливими симптомами. Ефект від лікування екстрактом глуду на фізіологічні показники і типову симптоматику модулювали відповідно до тяжкості. Було перевірено 14 клінічних випробувань у Кокрейнівській базі даних. Не було даних щодо смертності і серцевих захворювань, за винятком одного, в якому смерть повідомили без надання додаткової інформації. Повідомлені побічні дії були легкими, рідкісним та тимчасовими: запаморочення, нудота, шлунково-кишкові та серцеві розлади [59]. Тобто з усього вищенаведеного можна зробити висновок, що седативні препарати, а особливо фітозасоби є доволі ефективними при захворюваннях серцево-судинної системи, при цьому малотоксичні і доступні для пацієнтів.

При захворюваннях шлунково-кишкового тракту седативні засоби можуть застосовуватися як терапія для впливу на стрес, який спричинив загострення цих захворювань, окремі препарати мають додаткові корисні властивості при цих патологіях. Наприклад валеріана крім того, що чинить седативну дію, може також за рахунок валеріанової кислоти та валепотріатів чинити слабку спазмолітичну дію [60], що в поєднанні з спазмолітиками матиме позитивний вплив на неприємні прояви хвороби (наприклад, спазми). Розглядаючи комбіновані препарати, варто виділити персен. У своєму складі він містить валеріану, мелісу та м'яту перцеву. Валеріана традиційно чинить седативну і спазмолітичну дію, що притаманно і мелісі, натомість м'ята перцева

використовується як седативний агент. Цей засіб може стати препаратом вибору, через вдале взаємодоповнення його компонентів у фармакологічному плані [61]. Підсумовуючи, можемо сказати, що застосування седативних лікарських засобів у складі комплексної терапії при патологіях шлунково-кишкового тракту будуть доречними, особливо у випадку їх загострення на фоні стресу, тому, що крім впливу на власне стрес, ці препарати також можуть бути корисними для усунення негативних проявів хвороби.

РОЗДІЛ 2

АНАЛІЗ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕДАТИВНИХ ЗАСОБІВ У ХВОРИХ ТЕРАПЕВТИЧНОГО СТАЦІОНАРУ

Проведено ретроспективний аналіз 31 - ї карти стаціонарних хворих, які знаходилися на лікуванні в Тернопільській міській клінічній лікарні №3 в період з 18 липня до 30 серпня 2023 року з приводу захворювань внутрішніх органів, яким було призначено седативні лікарські засоби. З них було 14 чоловіків (45,1%), і 17 жінок (54,9%).

А саме:

- Від 19 до 29: чоловіків 3 (9,7%), жінок 0 (0%)

Всього 3 (9,67%)

- Від 30 до 39: чоловіків 5 (16,1%), жінок 4 (12,9%)

Всього 9 (29,%)

- Від 40 до 49: чоловіків 2 (6,5%), жінок 4 (12,9%)

Всього 6 (19,4%)

- Від 50 до 59: чоловіків 2 (6,5%), жінок 5 (16,1%)

Всього 7 (22,6%)

- Від 60 до 69: чоловіків 0 (0%), жінок 4 (12,9%)

Всього 4 (12,9%)

- Від 70 до 79: чоловіків 1 (3,2%), жінок 0 (0%)

Всього 1 (3,2%)

Розподіл хворих за віком представлений на рисунку 3-1.

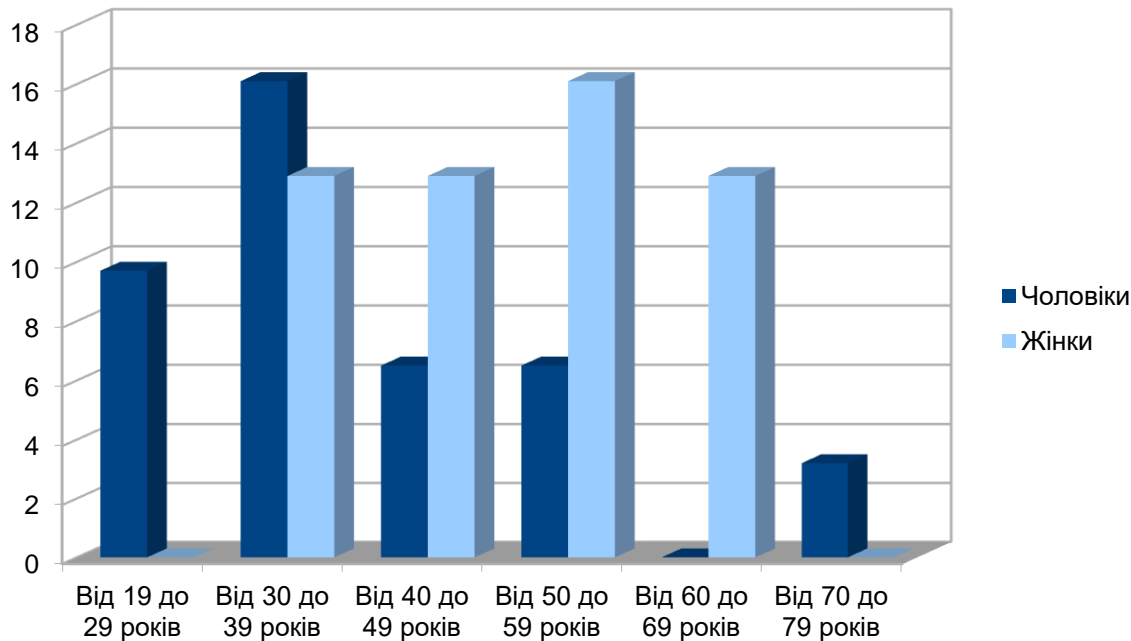


Рисунок – 3-1. Розподіл хворих за віком у відсотках.

Згідно з отриманими даними, на стаціонарному лікуванні терапевтичного відділення перебувало більше жінок, аніж чоловіків.

Найвищий рівень захворюваності як у жінок, так і чоловіків спостерігається у віці 30 — 39 років.

28 пацієнтів — проживають у місті Тернопіль, що складає (90,3%),
2 пацієнтів — проживають у селі (9,7%).

На стаціонарному лікуванні хворі перебували від 6 до 18 днів, середній термін перебування складав ($10 \pm 0,5$) днів.

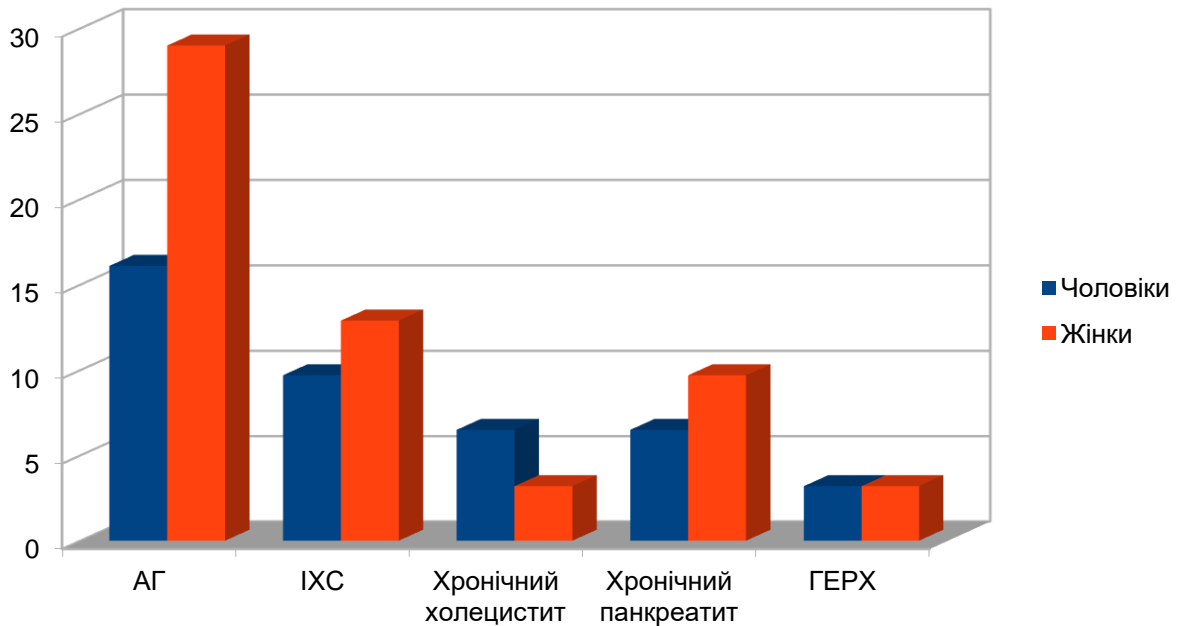


Рисунок — 3-2. Розподіл хворих за діагнозами у відсотках.

Серед пацієнтів наявні наступні діагнози:

1. Артеріальна гіпертензія — 14 (45,2%), з них: 5 (16,1%) чоловіки, 9 (29%) жінки.

2. Ішемічна хвороба серця — 7 (22,6%), з них 3 (9,7%) чоловіки, 4 (12,9%) жінки.

3. Хронічний холецистит — 3 (9,7%), з них: 2 (6,5%) чоловіки, 1 (3,2%) жінки.

4. Хронічний панкреатит — 5 (16,1%), з них: 2 чоловіки (6,5%), 3 жінки (9,7%).

5. ГЕРХ — 2 (6,5%), з них: 1 (3,2%) чоловік, 1 (3,2%) жінки.

У 19,4% (6 пацієнтів) є супутні патології, а саме:

- Хронічний бронхіт — 1 (3,2%), з них: 1 (3,2%) чоловіки, 0 (0%) жінки .

- Посткастраційний синдром — 2 (6,5%), з них: 0 (0%) чоловіки, 2 (6,5%) жінки.

- Гострий пієлонефрит — 1 (3,2%), з них: 1 (3,2%) чоловіки, 0 (0%) жінки.

- Метаболічна кардіоміопатія — 1 (3,2%), з них: 1 (3,2%) чоловіки, 0 (0%) жінки.

- Хронічна вертеброгенна цервікокраніалгія — 1 (3,2%), з них: 1 (3,2%) чоловіки, 0 (0%) жінки.

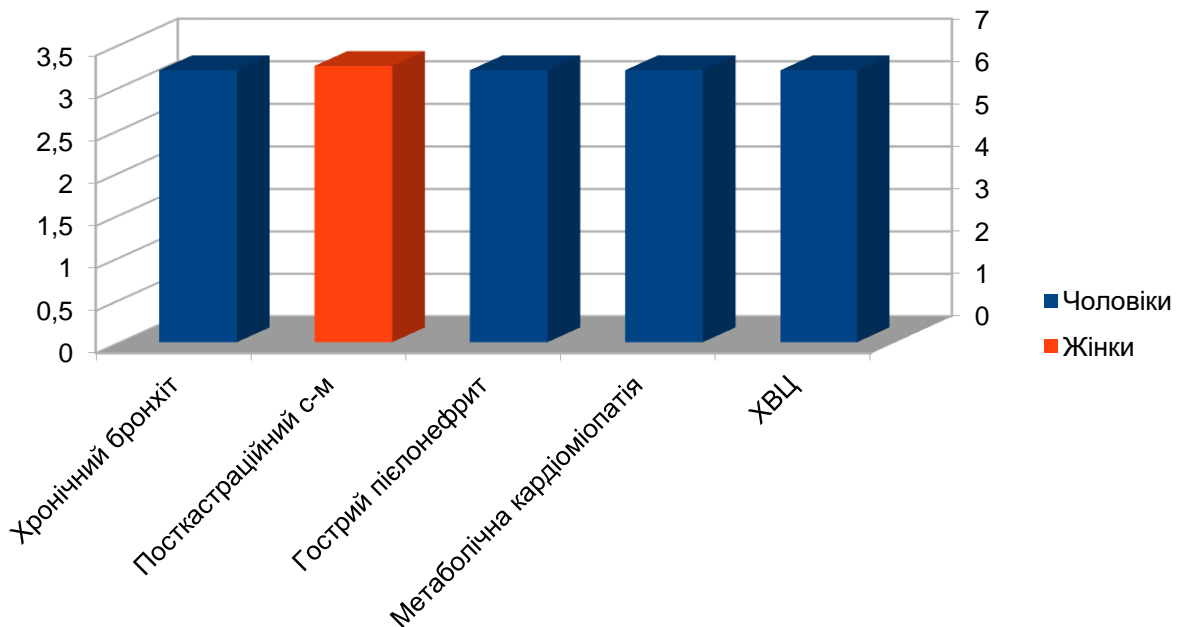


Рисунок — 3-4. Супутні патології пацієнтів у відсотках.

При аналізі скарг хворих виявлено, що найчастіше реєструвалися наступні:

- Загальна слабкість: чоловіки — 14 (45,1%), жінки — 17 (54,9%).
Всього: 31 (100%).

- Головний біль: чоловіки — 8 (25,8%), жінки — 9 (29%). Всього: 17 (54,9%).

- Головокружіння: чоловіки — 5 (16,1%) , жінки — 3 (9,7%). Всього: 8 (25,8%).

- Нудота: чоловіки — 6 (19,4%), жінки — 6 (19,4%). Всього: 12 (38,8%).

- Підвищена пітливість: чоловіки — 11 (35,5%), жінки — 7 (22,6%).
Всього: 18 (58,1%).

- Підвищена дратівливість: чоловіки — 11 (35,5%), жінки — 15 (48,4%).
Всього: 26 (83,9%).

- Порушення сну: чоловіки — 14 (45,2%), жінки — 13 (41,9%). Всього: 27 (87,1%).

- Дискомфорт у грудній клітці, підвищене серцебиття: чоловіки — 8 (25,8%) , жінки — 9 (29%). Всього: 17 (54,9%).

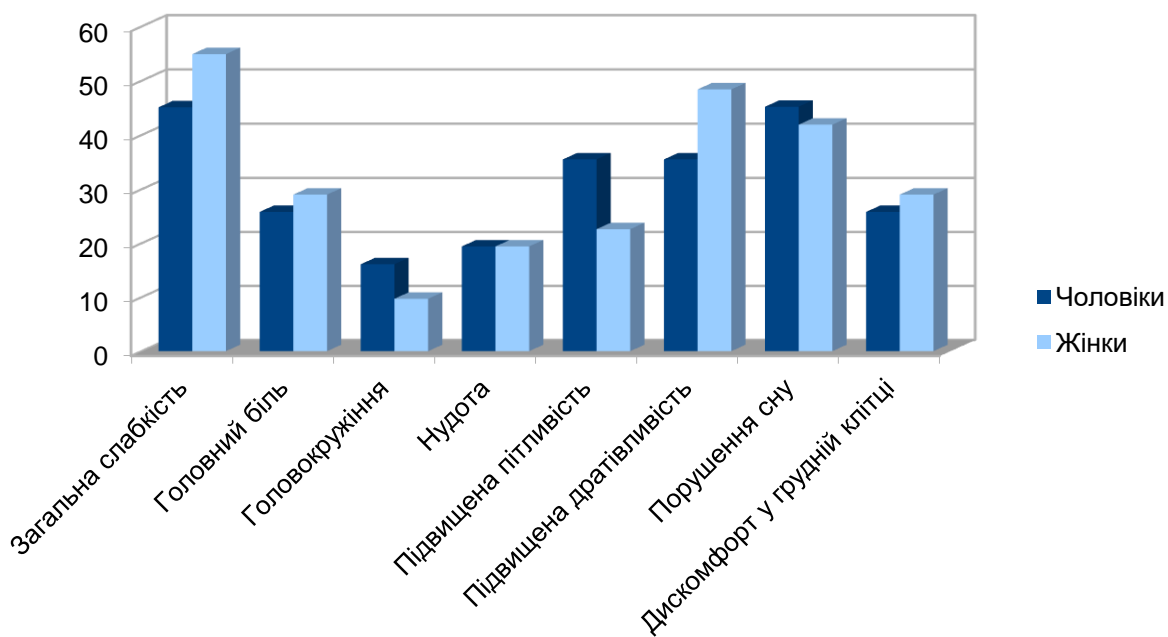


Рисунок — 3-3. Розподіл хворих за скаргами у відсотках.

Всі 100% хворих вважали причиною погіршення стану стрес. Тому для зняття впливу стресу і покращення самопочуття хворих застосовували наступні групи препаратів із заспокійливою дією:

1. Фітопрепарати застосовували для лікування 19 пацієнтів, що складає 61,3% (найчастішим було застосування монопрепаратів з групи валеріани — 21,0%) настоянку пустирника — 10,5%, решта пацієнтів отримували комбіновані седативні лікарські засоби (седафітон, новопасит, персен, тощо).

2. Транквілізатори було призначено 11 пацієнтам, що складає 35,5%. Більшість пацієнтів отримували адаптол — 5 (16,1%), з них: чоловіки — 4 (12,9%), жінки — 1 (3,2%) в дозі 500 мг, інші особи вживали гідазепам — 3 (9,7%), з них: чоловіки — 1 (3,2%), жінки — 2 (6,5%), атаракс — 1 чоловік (3,2%) та буспірон — 2 (6,5%), з них: чоловіки — 1 (3,2%), жінки — 1 (3,2%).

3. Ноотропи (біфрен) були призначені лише 1 раз, що складає 3,2%.

4. Інші групи препаратів застосовували для лікування супутніх патологій з урахуванням взаємодії призначених лікарських засобів.

Хворі, які були на стаціонарному лікуванні серцево-судинних патологій (67,7%), тобто артеріальної гіпертензії (АГ), а також ішемічної хвороби серця (ІХС), найчастіше отримували такі седативні засоби:

- Фітопрепарати — 10 пацієнтів (32,2%), з них 1 (3,2%) - чоловіки, 9 (29%) - жінки.
- Транквілізатори — 11 пацієнтів (35,5%), з них 7 (22,6%) - чоловіки, 4 (12,9%) - жінки.

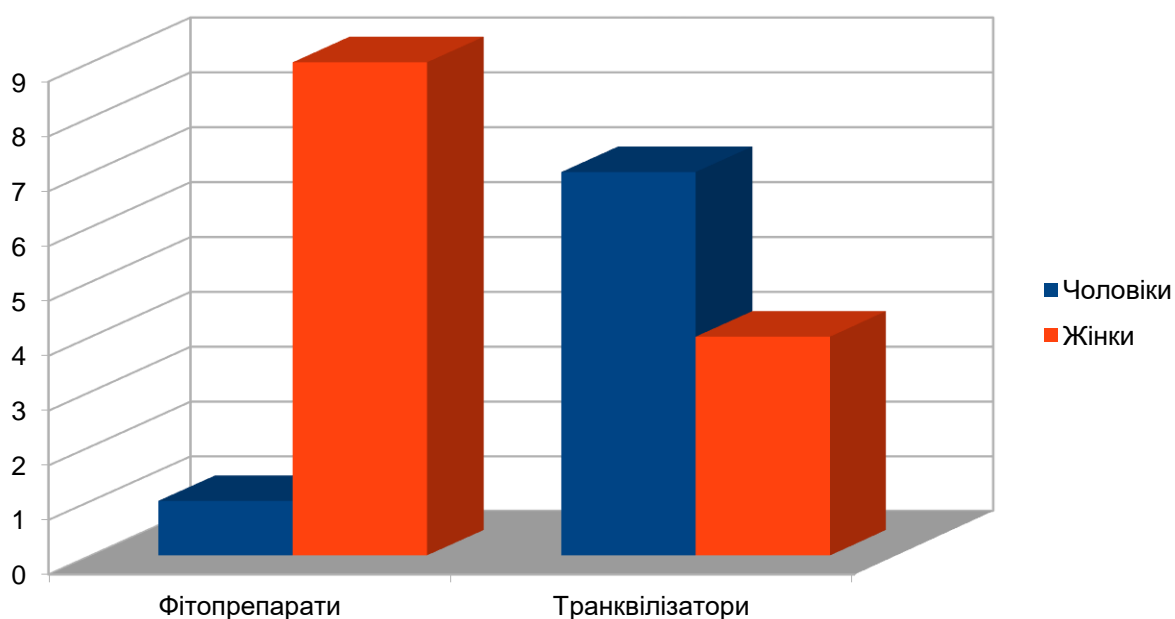


Рисунок 3-4. Седативні препарати застосовувані при серцево-судинних патологіях.

Хворі (25,8%), які були на стаціонарному лікуванні хронічних захворювань жовчного міхура (хронічний холецистит) та підшлункової залози (хронічний панкреатит), найчастіше отримували такі седативні засоби:

- Фітопрепарати — 7 пацієнтів, з них: 4 (12,9%) - чоловіки, 3 (9,7%) - жінки.
- Біфрен — 1 пацієнтка (3,2%).

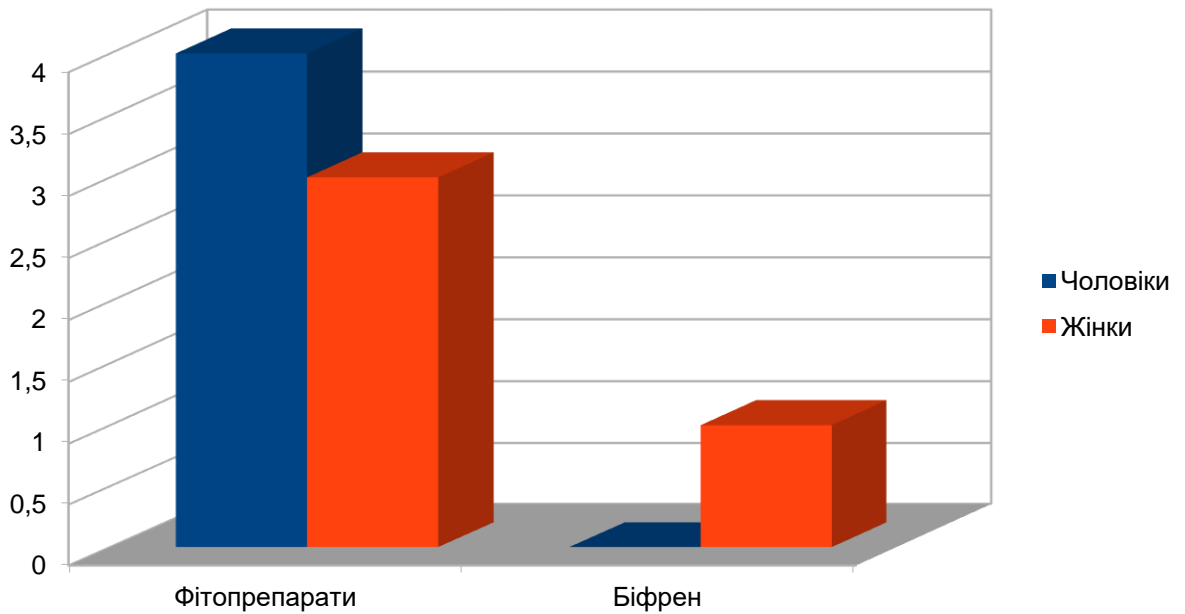


Рисунок 3-5. Седативні препарати застосовувані при хронічних патологіях жовчного міхура і підшлункової залози.

Хворі (6,5%), які були на стаціонарному лікуванні гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ), отримували такі седативні засоби:

- Фітопрепарати — 2 пацієнтів, з них: 1 (3,2%) - чоловік, 1 (3,2%) - жінка.

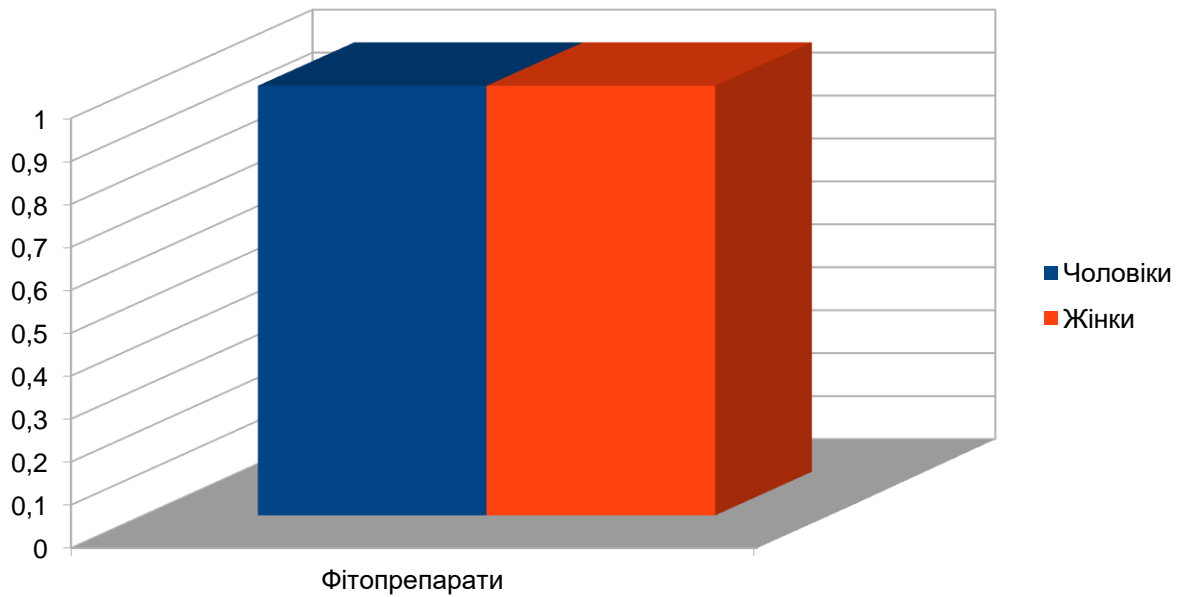


Рисунок 3-6. Седативні препарати застосовувані при гастроєзофагеальній рефлюксній хворобі

Хворі, які перебували на стаціонарі з приводу серцево-судинних патологій (21 — 67,7%, з них 8 (25,8%) - чоловіки, 13 (41,9%) - жінки), тобто артеріальної гіпертензії (АГ), а також ішемічної хвороби серця (ІХС), найчастіше отримували такі групи препаратів:

1. Антитромботичні засоби — 4 пацієнти (12,9%), з них: 1 (3,2%) - чоловік, 3 (9,7%) - жінки.

- Магнікор застосовували 2 пацієнтів: 1 (3,2%) - чоловік, 1 (3,2%) - жінки.

- Клопідогрель застосовували 2 пацієнтки (6,5%).

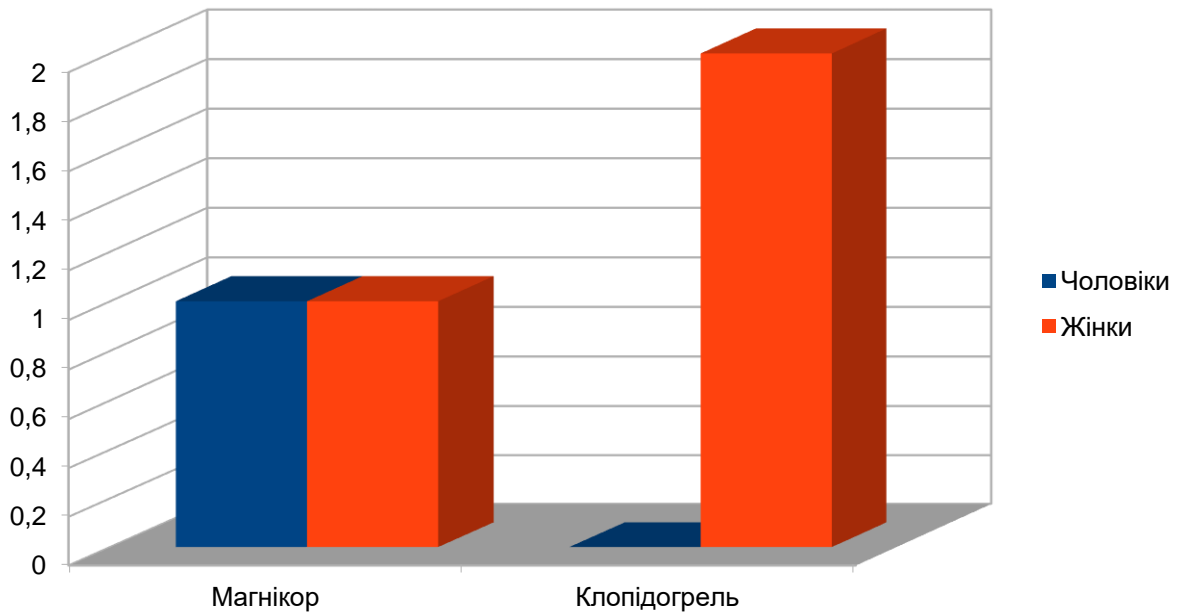


Рисунок 3-7. Хворі, які застосовували антитромботичні засоби.

2. Кардіопротектори — 2 пацієнти (6,5%), з них: 1 (3,2%) - чоловік, 1 (3,2%) - жінка. Пацієнти застосовували панангін.
3. Селективні бета-блокатори — 3 пацієнти (9,7%), з них: 2 (6,5%) - чоловіки, 1 (3,2%) - жінка. - Конкор — 2 пацієнти (6,5%), з них: 1 (3,2%) - чоловік, 1 (3,2%) - жінка. - Бісопролол — 1 пацієнт (3,2%).

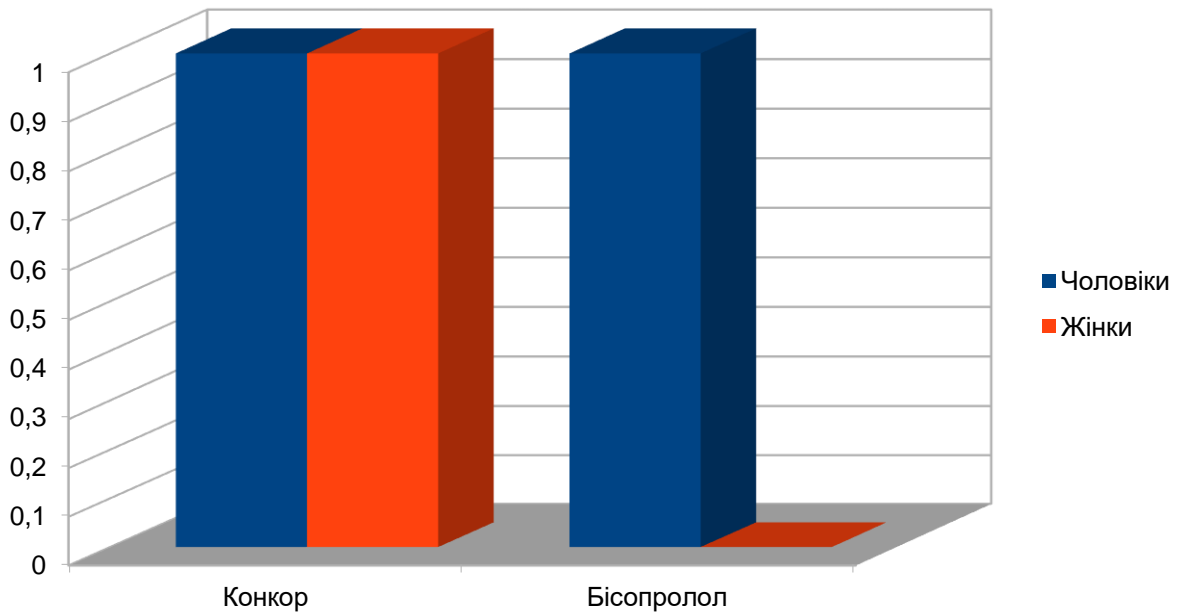


Рисунок 3-8. Хворі, які застосовували селективні бета-блокатори.

4. Комбіновані препарати (Ко-пренеса) — застосовувались лише у 1 пацієнтки (3,2%).

5. Інгібітори АПФ — 4 пацієнти (12,9%), з них: 2 (6,5%) - чоловіки, 2 (6,5%) - жінки. Хворим був призначений препарат Пренеса.

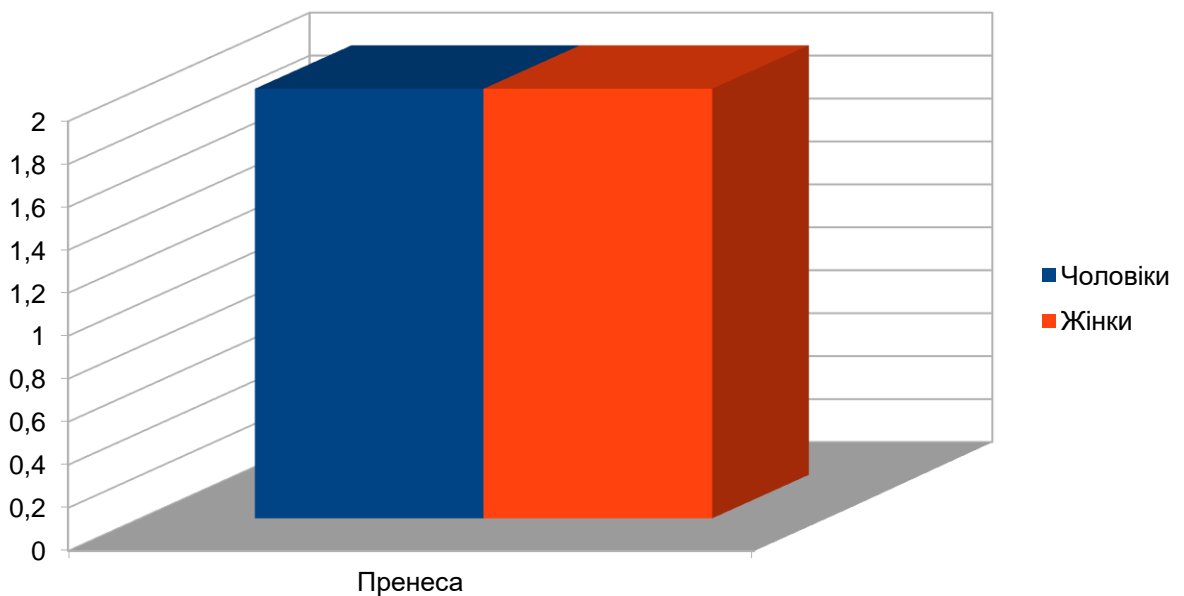


Рисунок 3-9. Хворі, які застосовували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

6. Інші кардіологічні препарати — 1 пацієнтка (3,2%) застосовувала Тіотриазолін.

7. Розчини електролітів — застосовувались у 6 пацієнтів (19,3%), з них: 2 (6,5%) - чоловіки, 4 (12,9%) - жінки.

- Магнію сульфат — застосовували 4 пацієнтів, з них 1 (3,2%) - чоловік, 3 (9,7%) - жінки.

- Кальцію хлорид — застосовувався у 1 (3,2%) пацієнта.

- Калію хлорид — приймала 1 (3,2%) пацієнтка.

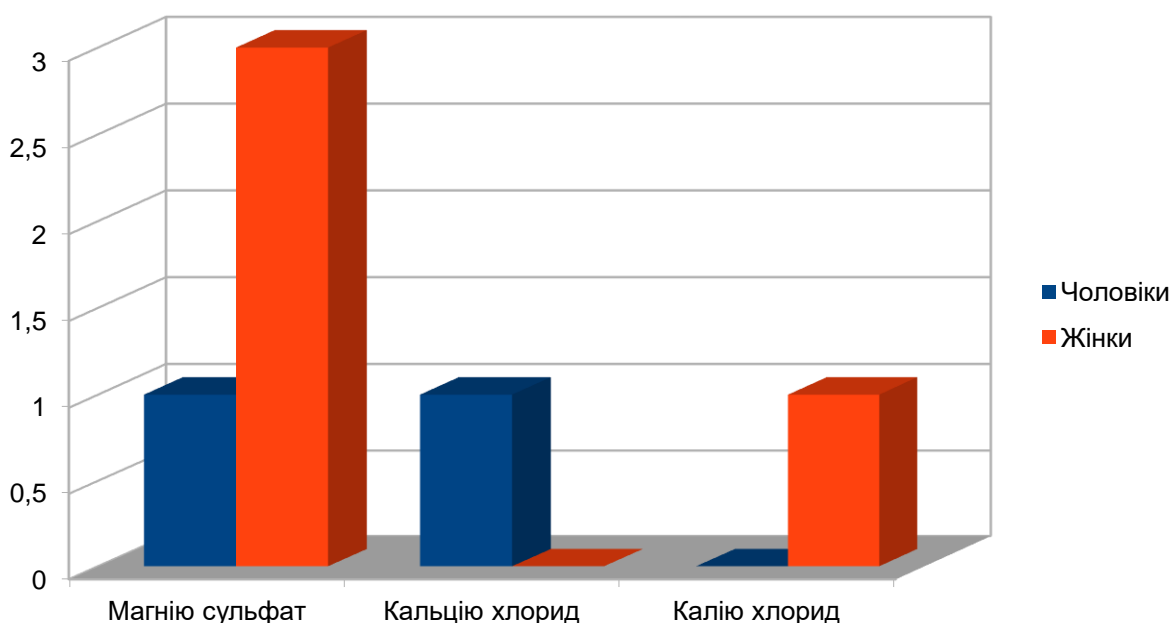


Рисунок 3-10. Хворі, які застосовували розчини електролітів.

Фітопрепарати, фітотерапевтичні препарати — будь-які витяги або діючі речовини, одержані з ЛРС, чи їх комбінації у певній лікарській формі, що визначає готовий продукт споживання та використовується для лікування або профілактики захворювань [62].

Фітопрепарати випускаються фармацевтичною промисловістю, але також можуть бути виготовлені екстемпорально у аптеках. В нашому випадку використовувались препарати фармацевтичної промисловості. Варто зазначити, що засоби рослинного походження є достатньо популярними серед мешканців,

тому, що вони мають більший індекс довіри перед синтетичними аналогами [63]. Фітопрепарати бувають однокомпонетні (монопрепарати), а також комбіновані. Спочатку розглянемо монопрепарати. Найвідомішими засобами цієї групи є:

- Валеріана лікарська (*Valeriana officinalis*)
- Пустирника трава (*Leonurus cardiaca*) - Меліса лікарська (*Melissa officinalis*)
- Хміль звичайний (*Humulus lupulus*) - М'ята перцева (*Mentha piperita*)
- Пасифлора інкартна (*Passiflora incarnata*).

Седативні фітозасоби мають обширний спектр фармакологічної дії, їх ефекти залежно від дози вже детально вивчені, володіють відносно малотоксичною дією і є безпечними, пацієнти гарно переносять їх, особливо літні люди. Ці препарати широко розповсюджені на фармацевтичному ринку України, а також за його межами, де також користуються великою популярністю серед населення [63].

Розберемо приклад терапевтичної цінності валеріани лікарської. Більша частина наших хворих мають як основну патологію серцево-судинні захворювання. Валеріана дуже часто використовується у складі комбінованої терапії при функціональних порушеннях з боку серцево-судинної системи. В нашому випадку фітопрепарат валеріани буде чинити спазмолітичний ефект — знижуватиметься скоротлива активність гладкої мускулатури судин, що сприятиме зняттю спастичних болей. Але ключова дія заключається в тому, що валеріана потенціює ГАМК-ергічну медіацію, яка призводить до зниження нервової збудливості і здійснює заспокійливу дію [64].

Важливо також віддати належне комбінованим фітопрепаратам, тому, що вони є не менш ефективними за монопрепарати, а часто навіть ефективнішими за них. Сучасні комбіновані фітозасоби найчастіше представлені у комбінації з фенобарбіталом (Барбовал, Корвалтаб, Корвалол) [63].

Розглянемо приклад препарату Корвалтаб. Засіб сприяє зниженню збудливості центральної нервової системи, здійснює заспокійливу дію і полегшує настання природного сну. Етиловий ефір α -бромізовалеріанової

кислоти, що входить до складу препарату, чинить седативну та спазмолітичну дію, подібну до дії екстракту валеріани; у великих дозах спричиняє також легкий снодійний ефект. Фенобарбітал чинить седативну та помірну спазмолітичну дію. Олія м'ятна виявляє рефлекторний судинорозширювальний та спазмолітичний ефект [69].

Транквілізатори (або анксиолітики) — це психотропні лікарські засоби, які здатні усувати відчуття страху, дратівливість, внутрішнє напруження, неспокій і спричинювати відчуття рівноваги, байдужості до чинників, які спричинюють тривожні стани [66].

Найчастіше використовуються препарати з групи похідних бензодіазепіну, наприклад Феназепам, Діазепам, Лоразепам, Бромазепам, Гідазепам, тощо. Також є анксиолітики різної будови, найвідоміші із них Буспірон, Гідроксизин, Мебікар [66].

Транквілізатори застосовуються для лікування хворих з неврозами, безсонням, для усунення небажаного емоційного напруження, що найважливіше для нашого дослідження — вони використовуються для комбінованої терапії хворих з артеріальною гіпертензією і стенокардією [66]. Важливо відмітити, що транквілізатори наперевагу нейрорептикам і антидепресантам, не дають виражених побічних ефектів і гарно переносяться хворими [67].

Для прикладу розберемо два препарати з обох груп: Гідазепам і Буспірон. Гідазепам є анксиолітиком бензодіазепінового ряду. Його величезною перевагою є те, що він має політропний спектр фармакологічної дії, а також є денним транквілізатором, що дозволяє застосовувати його з меншим ризиком для роботи. Механізм полягає в тому, що Гідазепам поєднує в собі анксиолітичну та активуючу дії з антидепресантною дією при незначному прояві побічних ефектів та низькій токсичності. Відрізняється від інших бензодіазепінів наявністю вираженого активуючого ефекту, слабо вираженою міорелаксантною дією. У помірних терапевтичних дозах не чинить снодійної дії та не прискорює стомлювання в процесі оперантної діяльності. Часто цей препарат

застосовується у пацієнтів при артеріальній гіпертензії, так як може знижувати артеріальний тиск у комбінації з основними препаратами. Виграшним буде те, що Гідазепам напряду вплине на фактор стресу і пацієнт перенесе захворювання набагато якісніше, так як загострення патології корелює із стресом. Проте препарат потрібно раціонально призначати, через ризик артеріальної гіпотензії [68].

Буспірон є анксиолітичним засобом і застосовується для лікування тривожних станів різного походження, особливо неврозів, що супроводжуються відчуттям тривожності, неспокою, напруженням, дратівливістю. Механізм дії буспірону остаточно не встановлений, однак відомо, що він відрізняється від механізму дії бензодіазепінів та інших анксиолітичних засобів (тобто є атипичним анксиолітиком). Буспірон проявляє високу спорідненість із пресинаптичними 5-HT_{1A} рецепторами та є частковим агоністом постсинаптичних 5-HT_{1A} рецепторів у центральній нервовій системі (ЦНС). У серії доклінічних досліджень на експериментальних моделях встановлено наявність у буспірону властивостей, типових для анксиолітиків та антидепресантів. Буспірон не проявляє значної активності щодо бензодіазепінових рецепторів і не впливає на зв'язування ГАМК. На відміну від бензодіазепінів буспірон не чинить протисудомної та міорелаксуючої дії, не спричиняє звикання, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. Дія буспірону розвивається поступово. Терапевтичний ефект починає проявлятися між 7 та 14 днями терапії, а максимальний ефект досягається тільки приблизно через 4 тижні після початку лікування [65].

Після лікування седативними засобами у всіх хворих терапевтичного стаціонару покращився стан щодо їх захворювань на фоні стресу і всі були виписані у задовільному стані.

При виписці хворі стверджували, що зникли скарги на головний біль, головокружіння, нудоту, підвищену пітливість, підвищену дратівливість, порушення сну, дискомфорт у грудній клітці, підвищене серцебиття. Це

свідчить про ефективність фармакотерапії, застосовуваної до основних патологій, спричинених стресом.

ВИСНОВКИ

1. Стрес сьогодні є невід'ємною частиною життя українців, негативно позначається на рівні індивідуального і громадського психосоматичного здоров'я, спричиняє збільшення ризику розвитку серцево-судинної патології, а також ускладнює перебіг уже наявних захворювань.

2. Аналіз карт стаціонарних хворих продемонстрував, що під впливом стресу пацієнти відмічали загострення перебігу захворювань серцево-судинної системи (67,8 %) і органів травлення (32,2).

3. При поступленні у пацієнтів превалювали неспецифічні скарги: загальна слабкість (100 %), порушення сну (87,1 %), підвищена дратівливість (83,9%), підвищена пітливість (58,1 %), головний біль (54,9).

4. Комплексна фармакотерапія хворих включала лікарські засоби згідно діючих протоколів відповідно до основної соматичної патології, а також засоби седативної дії для зменшення наслідків стресу. Найбільш часто застосовували: фітопрепарати - у 61,3% пацієнтів, транквілізатори - у 35,3%, ноотропи - у 3,2%.

5. Після лікування 100% хворих відмічали зникнення скарг на головний біль, головокружіння, нудоту, підвищену пітливість, порушення сну, дискомфорт у грудній клітці, підвищене серцебиття, відмічали покращання самопочуття, значне зменшення дратівливості. Це свідчить про ефективність фармако-терапії, застосованої відповідно до основних патологій, загострення яких було спричинено стресом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. <https://moz.gov.ua/article/news/ponad-70-ukrainciv-vidchuvajut-stres-abo-znervovanist-i-lishe-2-zvertajutsja-do-fahivcja-> (дата звернення 12.02.2024)
2. Чабан, О.С. Хаустова О.О. Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? Український медичний часопис. № 4 (150). 2022.С. 8-19
3. Сидоренко О.О. Стрес. <https://clinic.gov.ua/stres/> (дата звернення 12.02.2024)
4. Тарасенко О.В. Як побороти стрес. <https://medikom.ua/kak-poborot-stress/> (дата звернення 06.02.2024)
5. <https://unilab.com.ua/index.php/ua/bloh/2-uncategorised/316-hormon-stresu> (дата звернення 22.02.2024)
6. <https://www.phc.org.ua/news/scho-take-stres-ta-yak-z-nim-borotisy> (дата звернення 27.01.2024)
7. Максименко В. Стрес і його негативний вплив на здоров'я людей. <https://kdpu.edu.ua/sotsialno-hromadska-diialnist/psykholohichna-sluzhba/rekomendatsii/18060-vplyv-stresu-na-orhanizm.html> (дата звернення 12.01.2024)
8. Біловол О.М., Князькова І.І. Тривожний стан: погляд клінічного фармаколога <https://health-ua.com/article/76391-trivozhn-rozladi-poglyad-kljnchnogo-farmakologa> (дата звернення 12.02.2024)
9. Седативні лікарські засоби https://vue.gov.ua/%D0%A1%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%96_%D0%BB%D1%96%D0%BA%D0%B0%D1%80%D1%81%D1%8C%D0%BA%D1%96_%D0%B7%D0%B0%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B8 (дата звернення 03.02.2024)
10. Кліменкова С.В. Класифікація лікарських засобів <http://dmupharm.pp.ua/index.php/temi/26-psikhotropni-zasobi/102-sedativni-zasobi> (дата звернення 12.02.2024)

11. Нові лікарські засоби з комбінованою дією <https://naurok.com.ua/metodichni-rekomendaci-dlya-organizaci-samostiyno-roboti-z-farmakologi-dlya-studentiv-na-temu-novi-kombinovani-likarski-zasobi-z-sedativnoyu-dieyu-334924.html> (дата звернення 02.02.2024)
12. <https://me-pedia.org/wiki/Bromide> (дата звернення 12.02.2024)
13. <https://inhn.org/inhn-projects/drugs/bromides> (дата звернення 12.02.2024)
14. <http://utis.in.ua/bromides/> (дата звернення 12.02.2024)
15. Torres-Hernández BA, Del Valle-Mojica LM, Ortíz JG. Valerenic acid and Valeriana officinalis extracts delay onset of pentylenetetrazole (PTZ)-induced seizures in adult Danio rerio (Zebrafish). BMC Complement Altern Med 2015;15:228. (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26168917/>)
16. . Shahidi S, Bathaei A, Pahlevani P. Antinociceptive effects of Valeriana extract in mice: Involvement of the dopaminergic and serotonergic systems. Neurophysiology 2013;45:448-52.
17. Sudati JH, Fachinetto R, Pereira RP, Boligon AA, Athayde ML, Soares FA, et al. In vitro antioxidant activity of Valeriana officinalis against different neurotoxic agents. Neurochem Res 2009;34:1372-9.
18. Sundaresan andhini¹, kashuri bai narayanan¹, kaliappan ilango. Valeriana officinalis: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. Asian journal of pharmaceutical and clinical research. 2018. 11(1):36
19. Кандибей Н. Як використовувати валеріану для розслаблення і зняття стресу <https://violapharm.com/yak-vykorystovuvaty-valerianu-dlya-rozslablennya-i-zmenschennya-stresu/> (дата звернення 12.02.2024) (дата звернення 12.02.2024)
20. <https://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=39024> (дата звернення 12.02.2024)
21. Andressa Corneo Gandola et al/ The sedative activity of flavonoids from Passiflora quadrangularis is mediated through the GABAergic pathway. Biomedicine & Pharmacotherapy/ Volume 100, April 2018, Pages 388-393
22. Chemical Compositions, Pharmacological Properties and Medicinal Effects of Genus Passiflora L.: A Review <https://www.mdpi.com/2223-7747/13/2/228> (дата звернення 15.02.2024)

23. Smith, G.W.; Chalmers, T.M.; Nuki, G. Vasculitis Associated with Herbal Preparation Containing Passijiora Extract. *Rheumatology* 1993, 32, 87–88.
24. Giavina-Bianchi, P.F., Jr.; Castro, F.F.; Machado, M.L.; Duarte, A.J. Occupational respiratory allergic disease induced by Passiflora alata and Rhamnus purshiana. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 1997, 79, 449–454.
25. Gibbert, J.; Kreimendahl, F.; Lebert, J.; Rychlik, R.; Trompetter, I. Improvement of Stress Resistance and Quality of Life of Adults with Nervous Restlessness after Treatment with a Passion Flower Dry Extract. *Complement. Med. Res.* 2017, 24, 83–89.
26. https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%83%D1%82%D0%BE_%D1%81%D0%B5%D0%B4%D0%B0%D1%82%D0%B8%D0%B2%D0%BD%D1%96_%D0%B7%D0%B0%D1%81%D0%BE%D0%B1%D0%B8 (дата звернення 12.02.2024)
27. https://www.novo-passit.ua/?gclid=CjwKCAjw88yxBhBWEiwA7cm6pV6GW-ABoTJ-DUq26k3oVYLBaAXhFtAvunzRri_sWph2rSEtjiscqRoCy98QAvD_BwE#1 (дата звернення 12.02.2024)
28. <https://tabletki.ua/uk/%D0%9D%D0%BE%D0%B2%D0%BE%D0%BF%D0%B0%D1%81%D1%81%D0%B8%D1%82/8935/> (дата звернення 12.02.2024)
29. <https://www.wikidata.ukua.nina.az/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%B2%D1%96%D0%BB%D1%96%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B8> (дата звернення 15.02.2024)
30. Amber N. Edinoff, Catherine A. Nix, Janice Hollie et al. Benzodiazepines: Uses, Dangers, and Clinical Considerations *Neurol. Int.* 2021, 13(4), 594-607; <https://doi.org/10.3390/neurolint1304005931>.
32. Wilson TK, Tripp J. <https://europepmc.org/article/NBK/nbk53147733>.
Jenilkumar Patel, Angelle King, Mahant Malempate, Milee Patel Understanding nootropics and cognitive enhancement: mechanism of action and ethical considerations <https://healthopenresearch.org/articles/6-2>
34. <https://tabletki.ua/uk/%D0%A4%D0%B5%D0%BD%D0%B8%D0%B1%D1%83%D1%82%D0%90%D1%81%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%84%D0%B0%D1%>

- 80%D0%BC/37718/ (дата звернення 12.02.2024) 35.Skibiski J., Abdijadid S. Barbiturate <https://europepmc.org/article/nbk/nbk539731>
- 36.<https://tabletki.ua/uk/%D0%91%D0%B0%D1%80%D0%B1%D0%BE%D0%B2%D0%B0%D0%BB/4363/> (дата звернення 12.02.2024)
37. Артеріальна гіпертензія та методи її діагностики <https://oberig.ua/disease/arterialna-gipertenziya-ta-metodi-yiyi-diagnostiki-22>
- 38.Первинна артеріальна гіпертензія <https://empendium.com/ua/chapter/B27.II.2.20.1>.
39. Ischemic Heart Disease Pathophysiology Paradigms Overview: From Plaque Activation to Microvascular Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21(21), 8118; <https://doi.org/10.3390/ijms21218118>
40. Капшитар-Столяр Н. І. Ішемічна хвороба серця <https://iqmed.com.ua/napriamky/kardioloiiia/ishemichna-khvoroba-sertsia/>
41. Allison E. Norlander, Meena S. Madhur, David G., Harrison¹. The immunology of hypertension. *J. Exp. Med.* 2018 Vol. 215 No. 1 21–33 <https://doi.org/10.1084/jem.20171773>
42. Діагностика і лікування ішемічної хвороби серця <https://zokb.org.ua/ishemicheskaya-bolezn-serdtsa/>
43. Jorg Kleeff, David C. Whitcomb, Tooru Shimosegawa et all. Chronic pancreatitis/ Nature Reviews Disease Primers. volume 3,Article number: 17060 (2017) <https://www.nature.com/articles/nrdp201760>
44. Хронічний панкреатит <https://urosvit.com/khronichnyy-pankreatyt/> (дата звернення 15.02.2024)
45. Jones MW,Gnanapandithan K, Panneerselvam D, Ferguson T Chronic Cholecystitis <https://europepmc.org/article/nbk/nbk470236> (дата звернення 15.02.2024)
46. Костанопуло О.Ю. Холецистит - захворювання печінки і жовчного міхура у дорослих, способи лікування і профілактики холециститу

<https://universum.clinic.ua/blog/xoleczistit-zaxvoryuvannya-pechinki-i-zhovchnogo-mixura-u-doroslix-sposobi-likuvannya-i-profilaktiki-xoleczistitu/> (дата звернення 15.02.2024)

47. John Maret-Ouda, ; Sheraz R. Markar, Jesper Lagergren Gastroesophageal Reflux Disease <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2774414>

48. Tom R. DeMeester Chapter 16 - Etiology and Natural History of Gastroesophageal Reflux Disease and Predictors of Progressive Disease <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780323402323000169>

49. Jan Tack, John E. Pandolfino. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. Volume 154, Issue 2, January 2018, Pages 277-288 <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.047>

50. <https://mldc.vn.ua/diagnostic/%D0%93%D0%B0%D1%81%D1%82%D1%80%D0%BE%D0%B5%D0%B7%D0%BE%D1%84%D0%B0%D0%B3%D0%B0%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D0%B0%20%D1%80%D0%B5%D1%84%D0%BB%D1%8E%D0%BA%D1%81%D0%BD%D0%B0%20%D1%85%D0%B2%D0%BE%D1%80%D0%BE%D0%B1%D0%B0%20%28%D0%93%D0%95%D0%A0%D0%A5%29> (дата звернення 25.02.2024)

51. Рева Т.В. Основні принципи діагностики та профілактики ГЕРХ <https://www.bsmu.edu.ua/blog/3237-osnovni-printsipi-diagnostiki-ta-profilaktiki-gerh/> (дата звернення 27.02.2024)

52. <https://ela.kpi.ua/server/api/core/bitstreams/aceef3b3-f46e-4741-9e75-7e5b7838ecc9/content> (дата звернення 20.02.2024)

53. Frolova NL, Chutko LS, Surushkina SIu. Neurocirculatory asthenia: psychoautonomic features and treatment possibilities. *Zh Nevrol Psikhiatr Im SS Korsakova*. 2012;112(12):51-4.

54. Amos T, Stein DJ, Ipser JC. Pharmacological interventions for preventing post-traumatic stress disorder (PTSD). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 8;7:CD006239. DOI: 10.1002/14651858.CD006239.pub2

55. Ghicavii V, Podgurschi L, Pogonea I, Rakovski T. Peculiarities of using drugs in the elderly. *Moldov Med J*. 2017;60(4):20-4. DOI: 10.5281/zenodo.1106597

56. Rosic S, Kendic S, Rosic M. Phytoestrogens impact on menopausal symptomatology. *Materia Socio-Medica*. 2013;25(2):98- 100. DOI: 10.5455/msm.2013.25.98-100
57. Wojtczak D, Kasznicki J, Drzewoski J. Pros and cons of polypharmacy in elderly patients with diabetes. *Clin Diabetol*. 2017;6(1):34-8. DOI: 10.5603/DK.2017.0006
58. Eggeling T, Regitz-Zagrosek V, Zimmermann A, Burkart M. Baseline severity but not gender modulates quantified Crataegus extract effects in early heart failure – a pooled analysis of clinical trials. *Phytomedicine*. 2011;18(14):1214-9. DOI: 10.1016/j.phymed.2011.06.022
59. Pittler MH, Guo R, Ernst E. Hawthorn extract for treating chronic heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD005312. DOI: 10.1002/14651858.CD005312.pub2
60. <https://tabletki.ua/uk/%D0%92%D0%B0%D0%BB%D0%B5%D1%80%D0%B8%D0%B0%D0%BD%D0%B0/3353/>(дата звернення 12.02.2024)
61. <https://tabletki.ua/uk/%D0%9F%D0%B5%D1%80%D1%81%D0%B5%D0%BD%D1%84%D0%BE%D1%80%D1%82%D0%B5/1606/> (дата звернення 12.02.2024)
62. <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/404/fitopreparati63>.
63. <https://ecm.knmu.edu.ua/article/view/178/170> (дата звернення 24.02.2024)
64. Кандибей Н. Як використовувати валеріану для розслаблення і зменшення стресу. <https://violapharm.com/yak-vykorystovuvaty-valerianu-dlya-rozslablennya-i-zmenschennya-stresu/> (дата звернення 12.02.2024)
65. <https://tabletki.ua/uk/%D0%91%D1%83%D1%81%D0%BF%D0%B8%D1%80%D0%BE%D0%BD%D1%81%D0%B0%D0%BD%D0%B4%D0%BE%D0%B7/680/> (дата звернення 12.02.2024)
66. <https://www.dmupharm.pp.ua/index.php/temi/26-psikhotropni-zasobi/101-trankvilizatori> (дата звернення 25.02.2024)
67. <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%A2%D1%80%D0%B0%D0%BD%D0%BA%D0%B2%D1%96%D0%BB%D1%96%D0%B7%D0%B0%D1%82%D0%BE%D1%80%D0%B8> (дата звернення 12.02.2024)

68. <https://tabletki.ua/uk/%D0%93%D0%B8%D0%B4%D0%B0%D0%B7%D0%B5%D0%BF%D0%B0%D0%BC-ic/10011/> (дата звернення 12.02.2024)

69. <https://tabletki.ua/uk/%D0%9A%D0%BE%D1%80%D0%B2%D0%B0%D0%BB%D1%82%D0%B0%D0%B1/5457/> (дата звернення 12.02.2024)