

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ
КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ ТА КЛІНІЧНОЇ
ФАРМАЦІЇ**

ВИПУСКНА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА

на тему:

**Менеджмент ризиків застосування пароксетину при синдромі
велика депресія**

Виконав:

здобувач вищої освіти

студент 5 курсу, групи 9804

напряму підготовки 22 «Охорона здоров'я»

спеціальність 226 «Фармація, промислова фармація»

освітня програма Фармація

Лаговський Ілля Сергійович

Керівник: к.фарм.н., доц. Потаскалова В.С.

Рецензент: к.фарм.н., доцент Афанасьєва І.О.

Київ – 2024 рік

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ I ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПАРОКСЕТИНУ	7
1.1 Депресія: визначення, класифікація, етіопатогенез, загальні методи лікування	7
1.2 Фармакологічні властивості пароксетину, механізм дії, фармакодинаміка та фармакокінетика.....	10
1.3 Безпека застосування: побічні ефекти пароксетину, потенційні протипоказання та обмеження в застосуванні.	12
1.4 Можливі взаємодії пароксетину з іншими лікарськими засобами та харчовими продуктами.	13
Висновок до розділу I	14
РОЗДІЛ II ПРАКТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЙ ПАРОКСЕТИНОМ	16
2.1 Аналіз опитування пацієнтів та лікарів	17
2.1.1 Аналіз опитування пацієнтів.....	18
2.1.2 Аналіз опитування лікарів.....	27
2.2 Аналіз специфіки взаємодії препаратів при прийомі пароксетину .	36
2.3 Розробка методичних рекомендацій на базі проведеного дослідження	47
Висновок до розділу II.....	48
ВИСНОВКИ	50
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	51
ДОДАТКИ	55

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КПТ – Когнітивно-поведінкова терапія

ПА – Поведінкова активація

МОП – Міжособистісна психотерапія

ЛЗ – Лікарський засіб

СІЗЗС – Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну

ІЗЗ – Інгібітори зворотнього захоплення

ВСТУП

Актуальність теми. Депресія (великий депресивний розлад або клінічна депресія) – це серйозний розлад психічного здоров'я, один з найпоширеніших в світі.

За офіційними даними ВООЗ близько 300 млн людей по всьому світі страждають на великий депресивний розлад. Згідно зі статистикою STEPS близько 12,4% дорослих людей повідомили про симптоми, які описують клінічну депресію.

Сучасне середовище включає в себе величезну кількість факторів для розвитку депресивних станів: генетичні, психологічні, соціокультурні фактори, вживання речовин, гормональні зміни тощо.

Відомі групи ризику включають чоловіків віком 20-30 років та старше 50 років, жінок віком 40-60 років, людей похилого віку, осіб, які не мають стабільних партнерських відносин, індивідів без релігійних переконань, трансгендерів та гендерних неконформістів. [1]

При виборі терапії пароксетином мусимо враховувати додаткові ризики, а саме: виникнення побічних реакцій, між лікарських взаємодії, погіршення симптомів, які можуть супроводжуватися суїцидальними думками. Важливо враховувати всі аспекти перед початком лікування великого депресивного розладу

Дослідження ризиків та ефективності пароксетину важливі для забезпечення безпеки пацієнтів та раціонального призначення цього препарату. Пацієнти, що розпочинають лікування, повинен бути під пильним спостереженням із зосередженістю на зміні клінічних симптомів, змінах у поведінці (наприклад, маніакальному стані, соціальних функціях, тривозі) або суїцидальних думках. [2]

Мета і завдання дослідження: Оцінити ризики застосування пароксетину при лікуванні великого депресивного розладу

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту призначення пароксетину при ВДР;

2. Дослідити ризики розвитку небажаних лікарських взаємодій і побічних реакцій у пацієнтів які приймають пароксетин.
3. Провести опитування серед пацієнтів та лікарів на предмет взаємодії пароксетину та його побічних реакцій.
4. Провести аналіз бази звітів з небажаними побічними реакціями
5. Розробити методичні рекомендації за для покращення стану досліджуваного питання.

Предмет дослідження: Менеджмент ризиків застосування пароксетину

Об'єкт дослідження: Звіти пацієнтів, які отримують лікування пароксетином.

Методи дослідження. Загально наукові методи дослідження. Бібліографічний ,опитування ,аналіз великих масивів даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У даній магістерській роботі був проведений аналіз результатів клінічних досліджень, включаючи мета-аналізи, щоб оцінити ефективність та безпеку пароксетину при лікуванні синдрому великом депресії. Важливим аспектом є ідентифікація потенційних ризиків, пов'язаних з застосуванням цього препарату.

На огляд винесено різні фактори ризику, які можуть впливати на ефективність та безпеку лікування пацієнта, що в подальшому допоможе розробити стратегії лікування з оцінками всіх можливих ризиків. В першу чергу це допоможе покращити якість життя пацієнтів з депресивними розладами.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати про менеджмент ризиків застосування пароксетину при лікуванні великого депресивного розладу допоможуть покращити ефективність лікування депресивних станів, а також покращити якість життя пацієнті.

Структура роботи. Кваліфікаційна робота складається зі вступу, двох розділів, висновків, списку використаних джерел (30 найменувань, із них 28

іноземними мовами). Загальний обсяг роботи - 59 сторінок, основний текст викладено на 46 сторінках. Робота містить 17 рисунків.

РОЗДІЛ I

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ЗАСТОСУВАННЯ ПАРОКСЕТИНУ

1.1 Депресія: визначення, класифікація, етіопатогенез, загальні методи лікування

На сьогодні в сучасному світі існує безліч факторів які так або інакше впливають на психо-емоційний стан людини. Психічна стабільність може бути порушена такими факторами як: стрес, суспільними та економічними проблемами, недостатньою фізичною активністю, неправильним харчуванням та соціальними змінами. За різними оцінками, приблизно 50% населення не усвідомлює, що вони зіткнулися з проблемою в своєму емоційному стані. Це означає, що половина людей може бути недостатньо свідомою щодо своїх емоційних потреб, розпізнавання та визнання своїх внутрішніх конфліктів та негативних емоційних впливів. Такий недостатній рівень усвідомлення ускладнює життя та побут людини. [3]

Депресія – поширений і не меш серйозний розлад настрою відомий також як великий депресивний розлад або клінічна депресія. Цей стан впливає на те як людина почувається, мислить і справляється з повсякденними справами, такими як сон, їжа або робота. [4]

У діагностиці депресивних станів можуть виникати складнощі, оскільки симптоми проявляються різноманітно у різних людей. Наприклад, дехто може відчувати переважно фізичні прояви тоді як інші відчують емоційну втому. Додатково до цього, важливим є розуміння, що стан депресії може варіюватися від легкого до помірного або важкого, а також за тривалістю - може бути гострим (триває від 2 до 4 тижнів) або хронічним (понад 6 місяців).

Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2022 році опублікувала 11-е видання Міжнародної класифікації хвороб, за яким депресію класифікують таким чином:

- Депресивний епізод – це період часу, коли людина має п'ять або більше симптомів депресії, які тривають більшу частину дня протягом двох тижнів або більше.
- Депресивний розлад – це розлад, який характеризується двома або більше депресивними епізодами.
- Рекурентна депресія – це тип депресивного розладу, який характеризується двома або більше депресивними епізодами, розділеними періодами нормального настрою.
- Хронічна депресія – це тип розладу, який характеризується депресивними симптомами, які тривають більшу частину дня протягом двох років або більше.
- Депресія, спричинена іншим станом – це тип депресії, який спричинений іншим медичним станом, таким як хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона або рак.
- Депресія, пов'язана з речовинами або ліками – це тип депресії, який спричинений вживанням психоактивних речовин, таких як алкоголь, наркотики або ліки. [5]

Походження афективних розладів досі не повністю зрозуміле. Однак, серед численних потенційних причин приділяється увага генетичним факторам. Клінічні симптоми цих розладів не можуть бути пов'язані з мутацією одного конкретного гена, тому припускається епігенетична асоціація в їх виникненні.

Епігенетична регуляція експресії генів, що виникає під впливом зовнішнього середовища, базується на стійких змінах у вираженості генів.

Припускається, що стрес, який виникає у ранньому та дорослому віці, може впливати на епігенетичні зміни генів, які регулюють настрій. [6]

Зовнішні фактори, такі як стрес у дорослому віці або в ранньому дитинстві, можуть підвищити вразливість до тривоги та депресії. Ці фактори можуть взаємодіяти з генетичними факторами, що збільшує ризик розвитку психічних захворювань. Однак етіологія психічних захворювань не може бути

пояснена лише генетикою, і припускається, що епігенетичні механізми також відіграють роль у виникненні психічних розладів. [7, 6]

Зважаючи на унікальність кожного індивіда та складність симптомів, підхід до лікування депресивних станів буває різний. Для отримання допомоги більшість осіб з афективними розладами звертаються в заклади первинної допомоги, і лише невелику частину з них направляють до служб психічного здоров'я. [8] При лікуванні використовують різні методи, що включають в себе психотерапію або фармакотерапію, та їх комбінацію. Психотерапевтичний підхід дозволяє зрозуміти та розкрити суть виникнення такого стану у пацієнта. За останні десятиліття було розроблено та випробувано кілька різних типів психотерапії такі як: когнітивно-поведінкова терапія, поведінкова активація та міжособистісна психотерапія. [9] Основні відмінності полягають в тому, що КПТ - зосереджується на зв'язку між думками, почуттями та поведінкою пацієнта, допомагаючи визначити, змінити негативні думки і переконання та переоцінити їх. МОП базується на розумінні взаємин пацієнта з іншими людьми, виявленні та змінні негативних паттернів поведінки та комунікації. Часто депресія супроводжується втратою енергії та інтересу до різного роду діяльності при цьому використовують ПА, що спрямована на відновлення активності та інтересів пацієнта в його повсякденному житті, залучення до активності, яка приносить задоволення та підвищує настрій. Залежно від складності стану та особистих потреб людини, один з цих підходів або їх комбінація можуть бути використані для покращення стану та успішного результату в лікуванні депресивних станів.

Також використовується фармакотерапія антидепресантами, які використовуються частіше ніж психотерапія. Призначення цієї групи препаратів має ґрунтуватися на найкращих наявних доказах їх ефективності. [10] Клінічну ефективність антидепресантів вимірюють суб'єктивними шкалами як шкала Гмаїльтона чи шкала депресії Бека. Враховуючи індивідуальність людини: у 30-40% пацієнтів не виявляють жодних покращень.

Класифікація антидепресантів є досить обширною, також слід зазначити, що багато з цих лікарських засобів використовуються не лише для лікування депресивних станів, а й інших розладів таких як нейропатичний біль або тривожний розлад. До основних категорій цих ЛЗ належать антагоністи моноамінових рецепторів (Міансерін), інгібітори моноаміноксидази (Фенелзин), інгібітори зворотного захоплення моноамінів, а саме трициклічні антидепресанти (Амітриптилін, кломіпрамін), селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (Пароксетин), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та 5-НТ (Дулоксетин), інгібітори зворотного захоплення норадреналіну (Бупропіон, ребоксетин)[11].

Також розглядаються нові можливості застосування антагоністу NMDA-рецепторів (в даному випадку кетаміну) при лікуванні депресії та суїцидальних думок. Результати таких досліджень свідчать, що кетамін має значні перспективи як швидкодіючий засіб для лікування пацієнтів з ризиками самогубства [12].

Не менш ефективним методом є електросудомна терапія при важких випадках депресії, коли інші методи лікування не допомагають. В сучасній медицині, ця процедура виявляється досить безпечною за умов ретельного дотримання всіх заходів безпеки. Немає доказів того, що тканини мозку пошкоджуються. Слід розглядати цей метод при таких депресивних станах: психотична депресія, важка депресія з недостатнім споживанням їжі або рідини, депресивний ступор, гостра депресія з підвищеним ризиком самогубства. Після успішного лікування електросудомною терапією для запобігання рецидиву слід продовжити підтримувати стан пацієнта антидепресантами [13].

1.2 Фармакологічні властивості пароксетину, механізм дії, фармакодинаміка та фармакокінетика.

Пароксетин є похідним фенілпіперидину, відносять його до селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну і класифікують його як антидепресант. На початку 1990-х років Управління з контролю за продуктами харчування та ліками (FDA) схвалил його до лікування таких розладів як: великого депресивного розладу, obsесивно-компульсивного розладу, соціального тривожного розладу, панічного розладу, посттравматичного стресового розладу, генералізованого тривожного розладу і передменструального дисфоричного розладу, вазомоторних симптомів, пов'язаних з менопаузою [14]. Також є данні що вказують на кращу терапевтичну ефективність у дітей і підлітків з соціальною фобією або з obsесивно-компульсивним розладом [22].

Пароксетин блокує захоплення серотоніну нейронами. Це призводить до підвищення рівня серотоніну в синаптичній щілині, що, в свою чергу, посилює серотонінергічну активність [17]. Стосовно його механізму дії щодо полегшення вазомоторних симптомів менопаузи невідомий, припускається що це відбувається через вплив пароксетину на терморегуляцію [18].

Препарат титрують щоб забезпечити кращу переносимість та уникнути проявів побічної реакції. Прийом пароксетину може потребувати тривалого часу для досягнення максимального терапевтичного ефекту, зазначають, що ефект настає приблизно через 6 тижнів прийому[15]. Відстрочений початок терапевтичного ефекту можливо пояснити початковою дією пароксетину на нейрони 5-НТ [16]. Крім того у дослідженні було продемонстровано спорідненість пароксетину з дофамінергічними (D2), серотонінергічними (5-НТ2) і гістамінергічними (H1) рецепторами, виявилось що ці рецептори сприяють антидепресивній дії та виникненню деяких побічних реакцій [19,20].

Пароксетин легко всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Внаслідок метаболізму першого проходження, біодоступність становить від 30-60%, а С_{max} досягається протягом 2-8 годин після прийому. Пароксетин метаболізується в печінці, його метаболіти вважаються неактивними [21]. Приблизно 2/3 одноразової дози виводиться із сечею, тоді як залишок

виводиться з калом. Лише 3% виводиться у вигляді незміненого пароксетину тоді як все інше у вигляді метаболітів. Середній період напіввиведення пароксетину близько 21 години[16].

1.3 Безпека застосування: побічні ефекти пароксетину, потенційні протипоказання та обмеження в застосуванні.

У відповідь на поширені проблеми, пов'язані з неприємними побічними ефектами антидепресантів, наукова спільнота та фармацевтичні компанії активно займаються розробкою нових поколінь препаратів з меншою ймовірністю спричинення небажаних реакцій.

Побічні ефекти при прийомі антидепресантів трапляються часто, через негативні ефекти людина не в змозі продовжувати курс терапії тим чи іншим антидепресантом у відповідних дозах. Ці побічні ефекти можуть бути настільки неприємними, що пацієнти відмовляються від продовження терапії ще на початку лікування. Альтернативою може слугувати заміна препарату або підходу до лікування, проте не завжди вдається знайти оптимальне рішення.

Пароксетин ефективний препарат, його вплив на серотонінову систему дозволяє зменшити симптоми депресії і покращити настрій у багатьох пацієнтів. Однак, так як це часто буває з багатьма антидепресантами, його застосування може супроводжуватися рядом побічних ефектів різної ступені важкості. До найпоширеніших побічних ефектів відносяться нудота, блювання, сонливість та головний біль. На початку терапії нудота і блювання можуть стати тяжким етапом в лікуванні спонукаючи пацієнта відмовитись від терапії. Також проблемою може стати сонливість, особливо якщо повсякденні справи або робота вимагають у людини великої уваги та сконцентрованості, з іншої сторони цей побічний ефект має перевагу в пацієнтів котрі мають проблеми з тривожністю або сном. Додатково може зустрічатися головний біль викликаний низьким рівнем натрію в організмі, що також може спонукати припинити прийом пароксетину. При перших днях прийому у разі виражених

тривожних реакцій пароксетин може призвести до їх активації[25]. Пароксетин може викликати серотоніновий синдром, стан при якому серотонінові рецептори (5-НТ2А та 5-НТ1А) надмірно збуджені, початок симптомів таких як: збудження, галюцинації, лихоманка, пітливість, тремтіння, прискорене серцебиття, ригідність м'язів, посмикування, втрата координації, нудота, блювота або діарея зазвичай спостерігається протягом одного дня після надлишку серотоніну. Варто зазначити, що негативні ефекти зазвичай зникають протягом перших тижнів після прийому, але деякі ефекти можуть виникнути пізніше. Описується також випадок побічної реакції втрати волосся у пацієнта під час прийому пароксетину, після припинення прийому побічний ефект зник та відновився після повернення до схеми лікування пароксетином[23].

Слід не забувати про потенційні протипоказання одним з яких може бути гіперчутливість до препарату. Це можуть бути різні прояви алергічних реакцій різної тяжкості. Також відомо, що пароксетин може проникати через плаценту і потрапляти в грудне молоко, тому не рекомендовано прийом пароксетину під час вагітності. Деякі дослідження показали епігенетичні зміни в пуповинній крові, такі як зниження метилювання ДНК в генах пов'язаних з розвитком мозку та зміни в епігенетичних маркерах, пов'язаних із ризиком розвитку психічних розладів [24]. Є повідомлення про передчасне народження дітей у жінок, які лікувалися пароксетином або іншими СІЗЗС, хоча причинного зв'язку з прийомом препарату не встановлено.

1.4 Можливі взаємодії пароксетину з іншими лікарськими засобами та харчовими продуктами.

Існує понад 100 можливих взаємодій між пароксетином та іншими лікарськими засобами. Більшість таких взаємодій можливо пояснити інгібуванням таких цитохромних ферментів як СYP2D6 та СYP3A4. Відбувається збільшення концентрації ЛЗ або навпаки зменшення. Наприклад

комбінація з інгібіторами моноаміноксидази (МАО) може призвести до серотонінового синдрому, потенційно небезпечному стану. Цей стан викликаний тим, що обидва препарати впливають на один і той же нейротрансмітер, серотонін. Пароксетин блокує зворотне захоплення серотоніну нейронами тоді як МАО пригнічує розщеплення серотоніну що і може викликати серотоніновий синдром. Також одне з небезпечних поєднань є протисудномні препарати, які метаболізуються ферментом CYP2D6. На прикладі карбамазепіну, який є найсильнішим індуктором ферменту CYP2D6, коли цей препарат приймають разом з пароксетином він конкурує за зв'язування з CYP2D6, що призводить до зниження швидкості метаболізму пароксетину і як наслідок підвищення його рівня в організмі. Також існує ризик токсичного впливу препаратів літія при поєднанні з пароксетином за рахунок того, що літій також метаболізується ферментом CYP2D6, пароксетин пригнічує активність ферменту, що і призводить до накопичення літію в організмі.

Існує ризики при прийомі пароксетину протягом першого триместру вагітності, про що попередило FDA У 2005 році. При мета-аналізі зробленим у 2018 році, був проведено моніторинг понад 9 мільйонів пологів з який зробили висновок, що існує невеликий ризик розвитку загальних вроджених вад та вад серця[26].

Висновок до розділу I

На основі проведеного літературного огляду інформації та попередніх досліджень стосовно пароксетину можна зробити декілька ключових висновків ,а саме:

Пароксетин є ефективним антидепресантом, який використовується для лікування різних депресивних розладів та інших психічних захворювань. Його механізм дії полягає у збільшенні рівня серотоніну в мозку, що сприяє полегшенню симптомів депресії.

Незважаючи на його ефективність, прийом пароксетину може супроводжуватися неприємними побічними ефектами. Ці ефекти включають нудоту, блювання, сонливість, головний біль та інші, які можуть значно ускладнити хід лікування.

Потенційні протипоказання для застосування пароксетину включають гіперчутливість до препарату, а також можливий негативний вплив на плід у вагітних жінок. Деякі дослідження також показують епігенетичні зміни та ризики передчасного народження у жінок, що лікуються пароксетином.

Крім того, пароксетин взаємодіє з іншими лікарськими засобами, що може впливати на його ефективність та безпеку лікування. Деякі комбінації можуть призвести до серйозних побічних реакцій або зменшити ефективність лікування.

Отже, пароксетин є корисним засобом для лікування депресивних розладів, проте необхідно уважно враховувати його побічні ефекти, протипоказання та можливі взаємодії з іншими препаратами для забезпечення безпечного та успішного лікування.

РОЗДІЛ II

ПРАКТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВЗАЄМОДІЙ З ПАРОКСЕТИНОМ

Для забезпечення максимально об'єктивного дослідження частоти та причин виникнення побічних реакцій при прийомі препарату пароксетин, було проведено анкетування та проаналізовану база звітів побічних реакцій. Опитування проводилось з січня по лютий 2024 року, серед двох груп учасників: пацієнтів, які приймають цей препарат, та лікарів-психіатрів, що призначають його у своїй практиці.

Анкетування спрямоване на отримання вичерпних відповідей на широкий спектр питань, що стосуються не лише процесу прийому та призначення препарату, але й наявних побічних реакцій. Ці дані відображаються в анкеті, розробленій спеціально для лікарів, яка наведена у Додатку 1. Ця анкета розіслана серед лікарів різних медичних установ, а також додатково розповсюджена серед пацієнтів у аптечних закладах. Такий підхід забезпечує широке охоплення різних аспектів використання препарату та дозволяє отримати різноманітні точки зору.

Для забезпечення об'єктивності та повноти дослідження були докладені зусилля для ретельного аналізу міжнародних досліджень, що стосуються небажаних реакцій при застосуванні пароксетину. Це дозволило врахувати не лише власний досвід, а й світову практику у цьому питанні.

Практична частина магістерської роботи має на меті детально вивчити та проаналізувати всі виявлені побічні реакції, які можуть виникати при застосуванні пароксетину. На основі отриманих даних планується розробити комплекс методичних рекомендацій з метою покращення терапевтичного процесу при лікуванні психічних розладів. Ці рекомендації будуть спрямовані на максимальне зменшення ризику виникнення побічних реакцій, а також на підвищення ефективності терапії у цілому.

2.1 Аналіз опитування пацієнтів та лікарів

У цьому розділі практичної роботи ми розглянемо різноманітні аспекти, пов'язані з прийомом та токсичною дією (включаючи взаємодію) пароксетину. Пароксетин є одним із ключових препаратів у лікуванні різних психічних порушень, таких як депресія, тривожні розлади, панічні атаки тощо. Важливо розуміти, як правильно використовувати цей препарат, а також його можливі негативні наслідки.

У нашому дослідженні брали участь дві групи осіб: пацієнти, які приймали пароксетин, і лікарі, які надавали консультації та призначали цей препарат. Загалом у дослідженні взяли участь 20 пацієнтів та 11 лікарів.

Один з ключових аспектів нашої роботи - це вивчення відповідей на різноманітні питання, які стосуються прийому пароксетину. Ми докладно проаналізуємо ефективність та безпечність його застосування в лікуванні різних психічних порушень. Також ми розглянемо можливі побічні ефекти, які можуть виникнути в результаті прийому цього препарату, а також способи їх попередження та управління.

Пароксетин також відомий своєю взаємодією з іншими лікарськими засобами та різними речовинами. Ми дослідимо, як ця взаємодія може вплинути на ефективність лікування та загальний стан пацієнта. Будемо розглядати можливі взаємодії з іншими ліками, харчовими добавками та алкоголем, що допоможе забезпечити безпеку та ефективність прийому пароксетину.

Крім того, ми вивчимо індивідуальні відповіді пацієнтів на прийом пароксетину. Кожна людина унікальна, і реакція на ліки може бути різною. Тому ми аналізуватимемо фактори, які можуть впливати на ефективність та толерантність препарату у кожного пацієнта.

Кінцевою метою роботи в цьому розділі є підвищення рівня розуміння процесу прийому пароксетину та мінімізація можливих ризиків для пацієнтів.

Ми прагнемо надати лікарям та пацієнтам докладну та об'єктивну інформацію, яка допоможе в управлінні лікуванням та збереженні здоров'я.

2.1.1 Аналіз опитування пацієнтів

Який вік ви маєте?

Розглянувши середній вік пацієнтів, ми можемо зробити наступний висновок: використання пароксетину в основному спостерігається серед молоді, з більшістю пацієнтів у віці від 18 до 30 років. Це може вказувати на те, що молодша вікова категорія частіше звертається за медичною допомогою у зв'язку з психічними проблемами, які потребують лікування пароксетином. Такий висновок може бути корисним для подальшого планування медичних послуг та ресурсів для лікування психічних розладів у різних вікових групах.

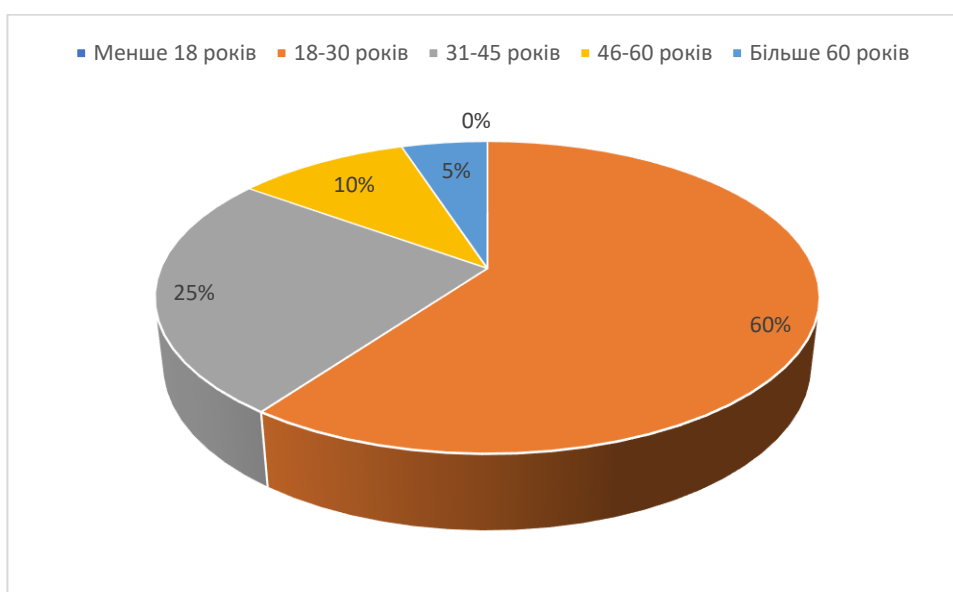


Рис.2.1 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

З якої причини вам було призначено приймати пароксетин?

За отриманими даними можна зробити такі висновки щодо призначення пароксетину:

1. Депресія: 9 відповідей
2. Тривожний розлад: 4 відповіді

3. Панічний розлад: 6 відповідей
4. Профілактика рецидивів: 1 відповідь

З цих даних видно, що основними причинами призначення пароксетину є депресія та панічний розлад, в той час як тривожний розлад також зазнає певного поширення серед пацієнтів. Однак також слід звернути увагу на інші розлади, які можуть включати широкий спектр психічних станів та захворювань.

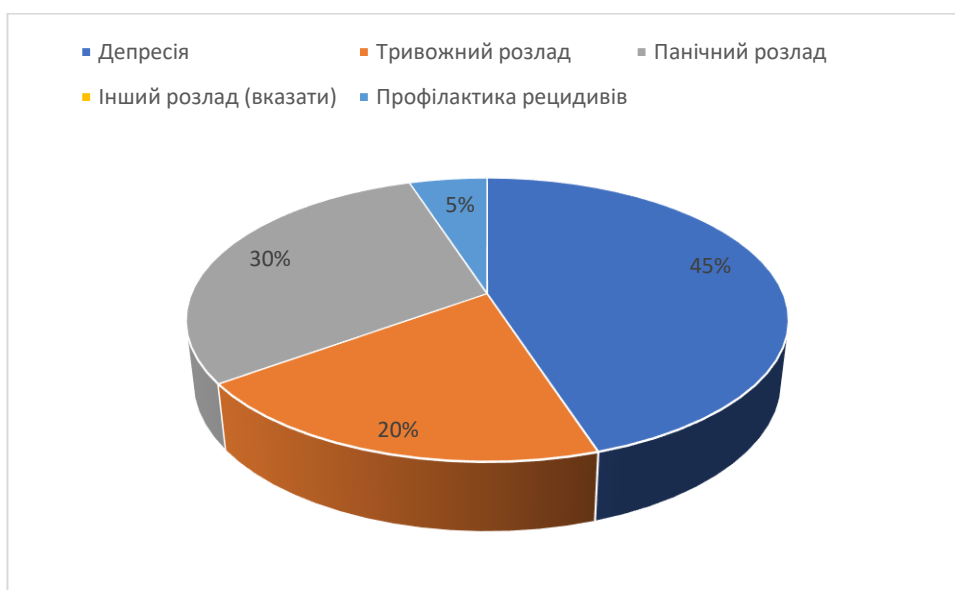


Рис.2.2 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Як довго ви вже приймаєте пароксетин?

1. Менше місяця: 1 відповідь
2. 1-3 місяці: 7 відповідей
3. 3-6 місяців: 9 відповідей
4. Більше 6 місяців: 2 відповіді

З цих даних видно, що більшість пацієнтів приймають пароксетин від 3 до 6 місяців, що може свідчити про тривалий характер лікування. Також є пацієнти, які приймають препарат вже більше 6 місяців, що може вказувати на продовження терапії для підтримки ефекту або профілактики рецидивів психічних розладів.

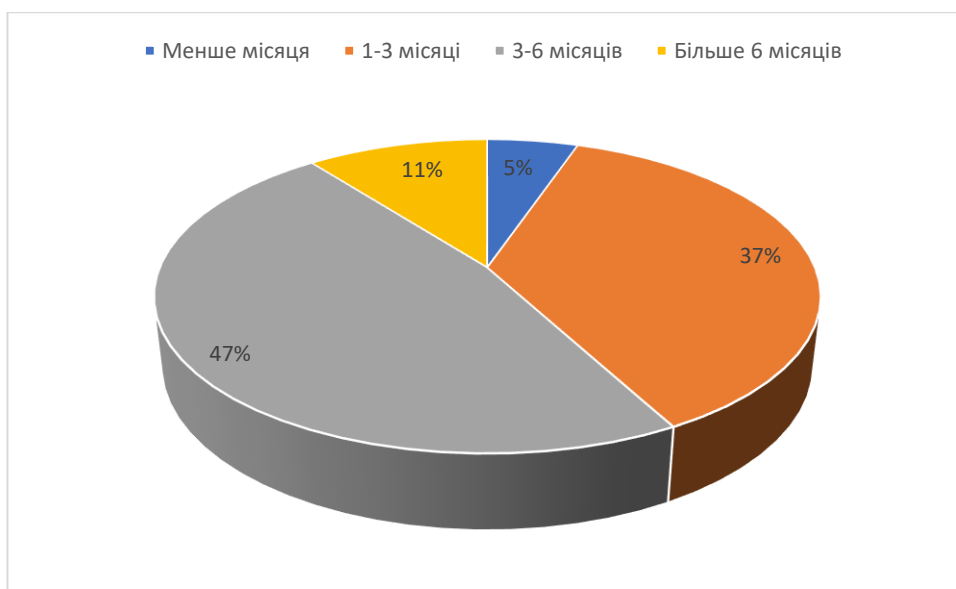


Рис.2.3 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Які побічні ефекти ви помітили під час прийому пароксетину? (Будь ласка, відзначте всі, які вас стосувалися)

За отриманими даними, може систематизувати побічні ефекти, які пацієнти помітили під час прийому пароксетину:

1. Головний біль: 5 відповідей
2. Нудота або блювання: 2 відповіді
3. Зміни апетиту: 1 відповідь
4. Сонливість або безсоння: 9 відповідей
5. Зміни в сексуальній функції: 11 відповідей
6. Тремор (дрож): 4 відповіді
7. Підвищення агресивності або роздратованості: 7 відповідей

Отримані результати дослідження вказують на широкий спектр побічних ефектів, які можуть виникати при прийомі пароксетину. Зокрема, пацієнти спостерігали головний біль, нудоту або блювання, зміни в апетиті, сонливість або безсоння, зміни в сексуальній функції, тремор (дрож) та підвищення агресивності або роздратованості. Ці дані свідчать про необхідність уважного спостереження за станом пацієнтів під час лікування пароксетином і врахування їх побічних ефектів при призначенні препарату.

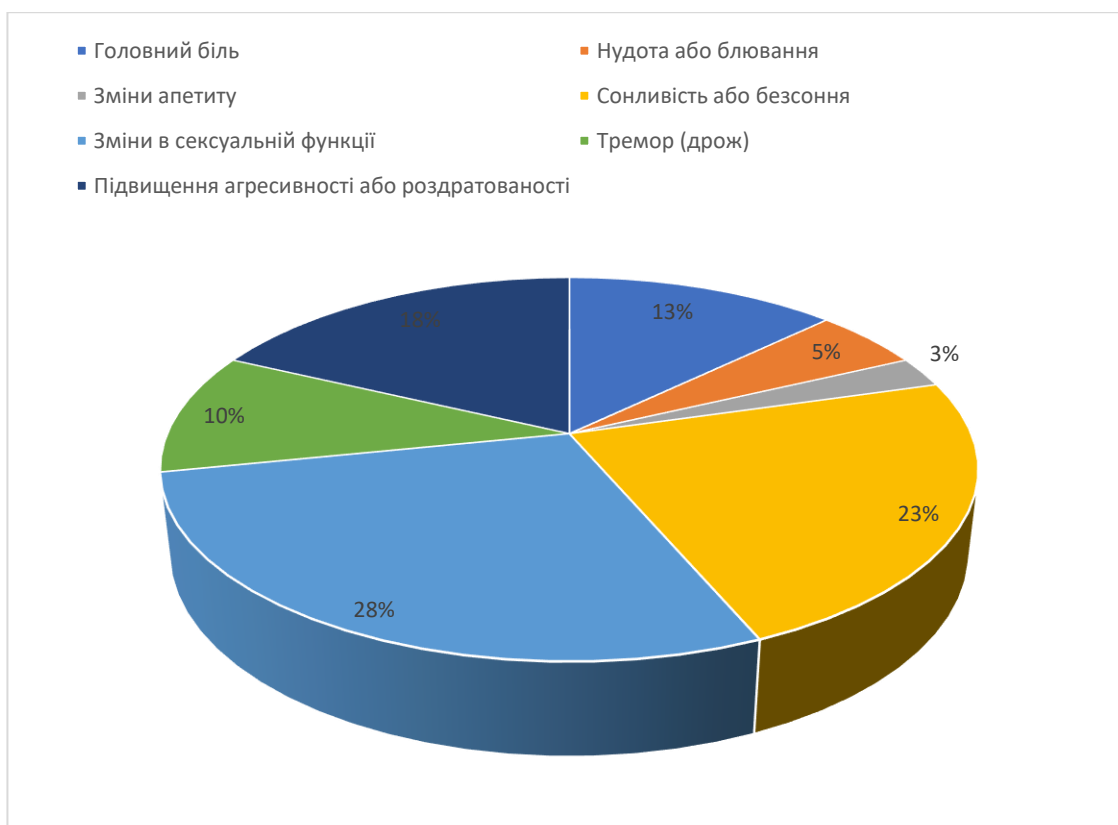


Рис.2.4 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Якщо у вас виникали побічні ефекти, як ви їх оцінюєте за ступенем тяжкості?

З дослідження відповідей на зазначене питання щодо оцінки ступеня тяжкості побічних ефектів випливає, що більшість пацієнтів вважають побічні ефекти пароксетину помірними за ступенем тяжкості. Це свідчить про те, що хоча побічні ефекти спостерігаються, вони не є настільки серйозними, щоб викликати значне незручність або обмежувати здатність пацієнтів здійснювати щоденні функції. Однак «важкою» також є частина відповідей, що підкреслює наявність пацієнтів, які відчувають значні труднощі через побічні ефекти. Такий розподіл свідчить про необхідність уважного моніторингу та індивідуалізованого підходу до лікування пацієнтів, які приймають пароксетин.

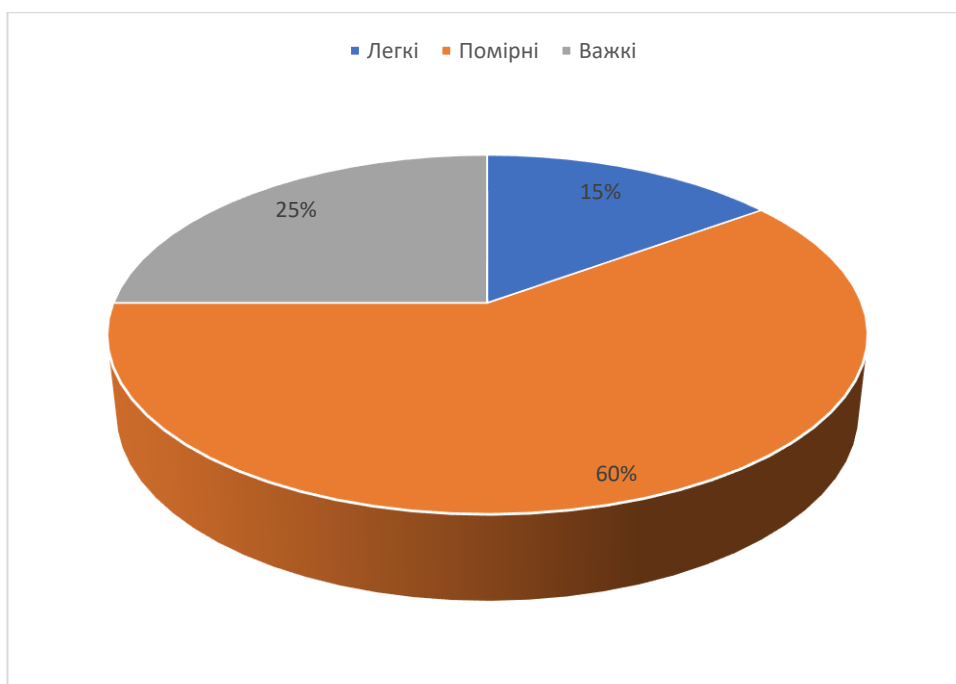


Рис.2.5 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Чи були ви змушені звертатися за медичною допомогою через побічні ефекти пароксетину?

З дослідження відповідей на зазначене питання щодо звернення за медичною допомогою через побічні ефекти пароксетину випливає, що більшість пацієнтів (12 осіб) не відчули необхідності звертатися за медичною допомогою через побічні ефекти пароксетину. Однак відзначається, що певна кількість пацієнтів (8 осіб) мали ситуації, коли вони були змушені звернутися за медичною допомогою через побічні ефекти препарату. Такий розподіл свідчить про важливість постійного моніторингу стану пацієнтів під час лікування пароксетином, а також про необхідність готовності до можливих ускладнень та реагування на них з боку медичних фахівців.

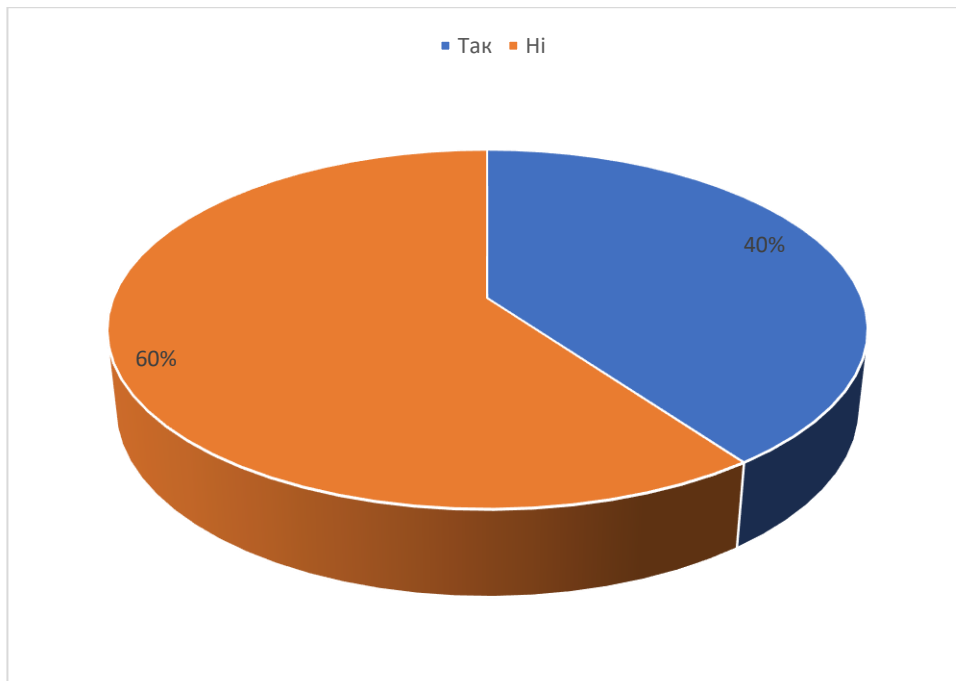


Рис.2.6 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Чи збираєтеся ви продовжувати приймати пароксетин у майбутньому?

З дослідження відповідей на зазначене питання щодо наміру продовжувати прийом пароксетину у майбутньому впливає такий розподіл:

1. Так, з покращенням дози: 13 відповідей
2. Так, на поточній дозі: 6 відповідей
3. Ні, планую припинити: 1 відповідь

За отриманими даними більшість пацієнтів (13 осіб) планують продовжувати прийом пароксетину, проте з покращенням дози. Деякі пацієнти (6 осіб) мають намір продовжувати прийом на поточній дозі. Однак, є одна особа, яка планує припинити прийом пароксетину. Такий розподіл відображає різноманітність у виборі та плануванні лікування серед пацієнтів і підкреслює необхідність індивідуалізованого підходу до терапії пароксетином з урахуванням потреб та впливу препарату на кожну конкретну людину.

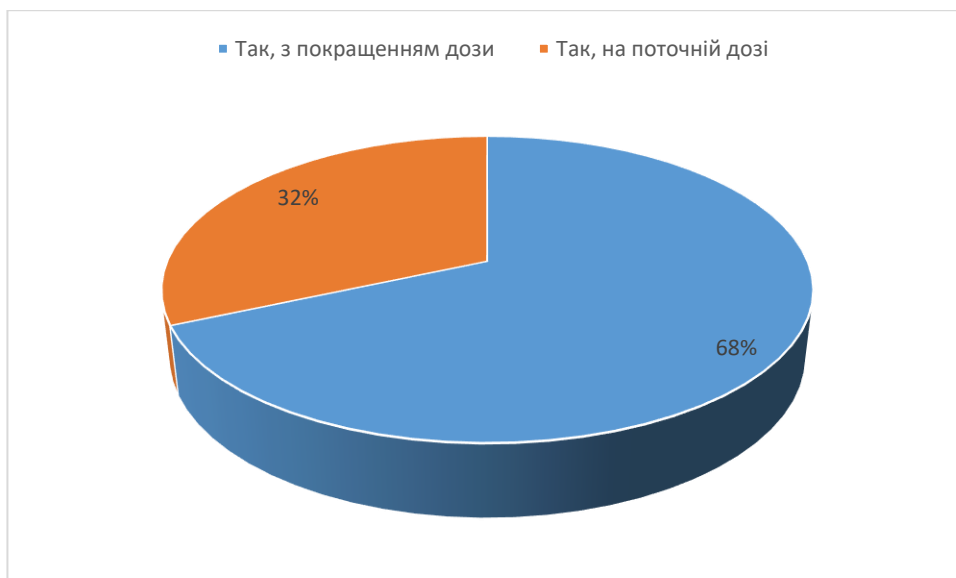


Рис.2.7 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Чи Ви відчули покращення у вашому стані після початку прийому пароксетину?

З дослідження відповідей на зазначене питання щодо відчуття покращення у стані після початку прийому пароксетину впливає такий розподіл:

1. Так: 13 відповідей
2. Ні: 7 відповідей

Отже, більшість пацієнтів (13 осіб) відчули покращення у своєму стані після початку прийому пароксетину, тоді як деякі (7 осіб) відповіли, що не помітили такого покращення. Це свідчить про варіабельність ефективності препарату для різних пацієнтів і підкреслює важливість індивідуалізованого підходу до лікування психічних розладів.

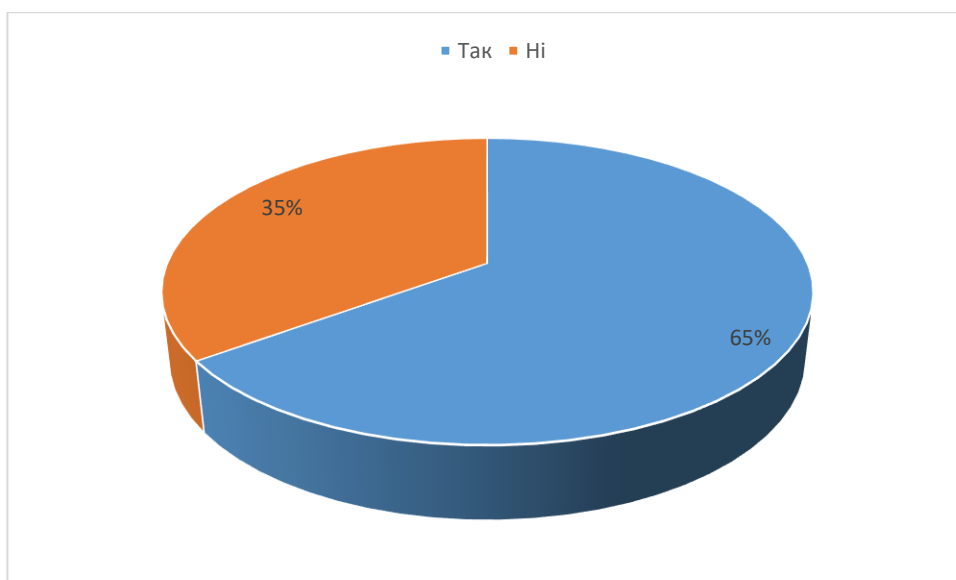


Рис.2.8 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Як Ви оцінюєте співвідношення ризик\користь від прийому пароксетину?

За отриманими даними щодо оцінки співвідношення ризику та користі від прийому пароксетину, бачимо такий розподіл:

1. Позитивно: 11 відповідей
2. Негативно: 9 відповідей

Отже, існує певна рівновага у відношенні до прийому пароксетину: деякі пацієнти (11 осіб) оцінюють його позитивно, вважаючи, що користь переважає ризику, тоді як інші (9 осіб) мають негативне ставлення і вважають, що ризики переважають користь. Це підкреслює важливість індивідуального підходу до лікування та обговорення можливих ризиків та користі з лікарем перед прийняттям рішення про прийом препарату.

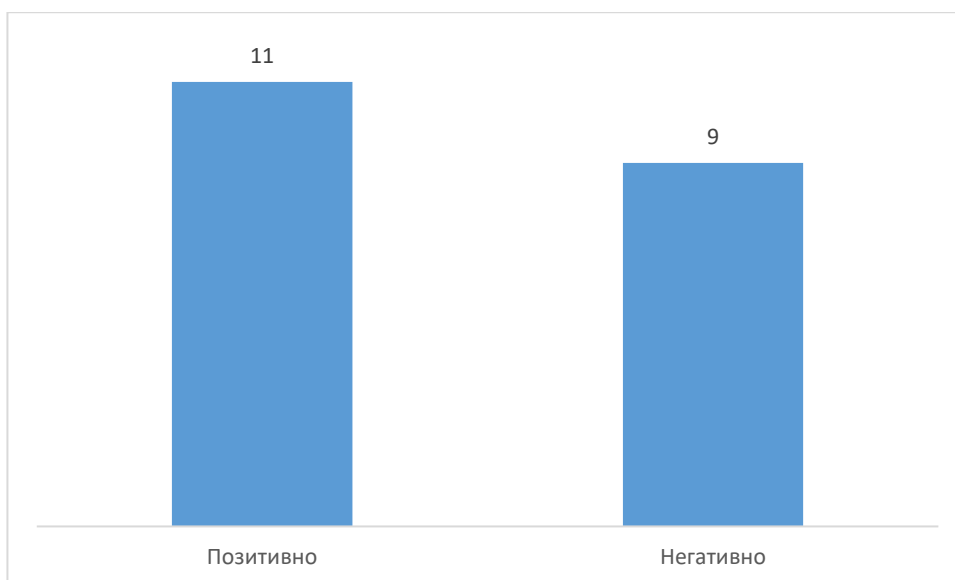


Рис.2.9 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Чи приймали Ви групи препаратів серед зазначених?

З наданих відповідей можна зробити висновок, що багато пацієнтів не приймали деякі групи препаратів (наприклад, серотонергічні, антипсихотичні, інгібітори MAO, міорелаксанти, антиконвульсанти), що може свідчити про їхню непроінформованість щодо цих препаратів або відсутність медичної необхідності в їх прийомі. Однак, якщо врахувати, що пацієнти відзначили прийом інших груп препаратів, таких як антикоагулянти, бета блокатори та НПЗП, це може свідчити про те, що вони були більш інформовані або їхні лікарі або фармацевти більше зосереджувалися на цих конкретних групах препаратів.

З цього можна зробити висновок, що інформування пацієнтів про ризики та користь прийому різних груп препаратів може бути недостатнім. Це підкреслює важливість збільшення свідомості серед пацієнтів щодо їхнього лікування та важливості більшої уваги з боку медичних фахівців до інформаційних потреб пацієнтів.



Рис.2.10 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

2.1.2 Аналіз опитування лікарів

Яка середня тривалість курсу прийому пароксетина ,який Ви назначаете?

З відповідей лікарів на запитання про середню тривалість курсу прийому пароксетина видно такий розподіл:

- Менше місяця: 0
- 1-3 місяці: 8
- 3-6 місяців: 3
- Більше 6 місяців: 1

Більшість лікарів (8 осіб) назначають курс прийому пароксетина тривалістю від 1 до 3 місяців. Такий підхід може бути пов'язаний з практикою встановлення терміну лікування, який дозволяє з'ясувати ефективність препарату та спостерігати за реакцією пацієнта на нього. Тривалість курсу більше 6 місяців назначають лише 1 лікар, що може свідчити про індивідуальний підхід до лікування у конкретних випадках, де пацієнту може знадобитися триваліше лікування для досягнення стійкого клінічного ефекту.

Таким чином, на підставі цих результатів можна зробити висновок, що більшість лікарів передбачають середню тривалість курсу прийому пароксетину у розмитому діапазоні від 1 до 3 місяців, але також існує індивідуальний підхід у призначенні тривалості лікування залежно від потреб конкретного пацієнта.

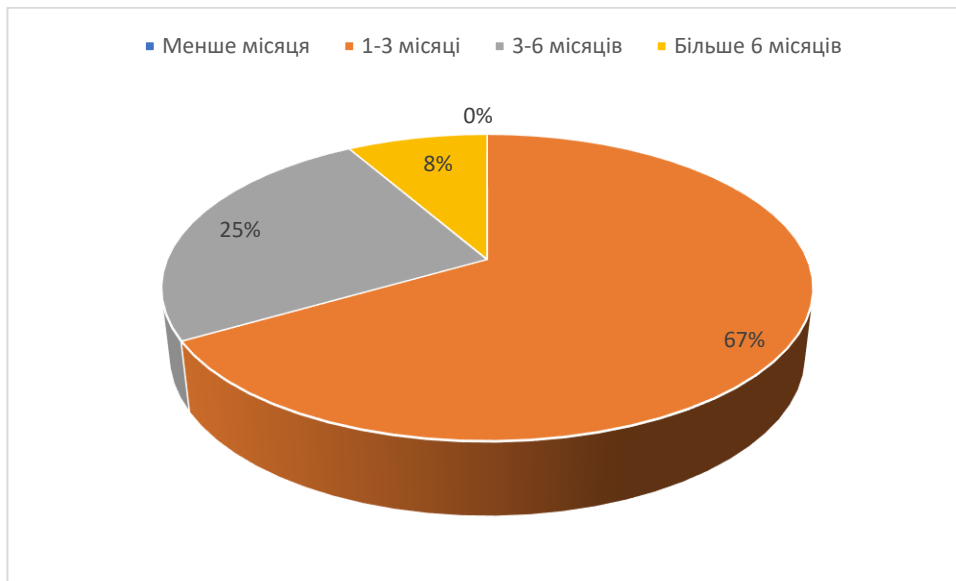


Рис.2.11 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

З якою ціллю ви зазвичай призначаєте пароксетин? (Можливі декілька відповідей)

Зазначені відповіді лікарів щодо цілей призначення пароксетину такі:

- Депресія: 9
- Тривожність: 5
- Панічні атаки: 7
- ОЦР (обсесивно-компульсивний розлад): 4
- ПТСР (посттравматичний стресовий розлад): 11

За цими даними можна побачити, що пароксетин призначається лікарями з різних причин, проте найчастіше він використовується для лікування посттравматичного стресового розладу (ПТСР), за яким слідує депресія та

панічні атаки. Тривожність та обсесивно-компульсивний розлад (ОЦР) також зазнали визначеної кількості призначень, але у меншій мірі порівняно з іншими цілями лікування.



Рис.2.12 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Який режим дозування пароксетину ви зазвичай рекомендуєте?

Зазначені відповіді лікарів стосовно режиму дозування пароксетину такі:

- Один раз 20 мг на день: 9
- Два рази по 20 мг на день: 1
- Три рази по 20 мг на день: 1

За цими даними можна зробити висновок, що більшість лікарів рекомендує приймати пароксетин один раз на день у дозі 20 мг. Деякі лікарі рекомендують приймати пароксетин два рази на день, або навіть три рази на день, обидва випадки включають дозування 20 мг.

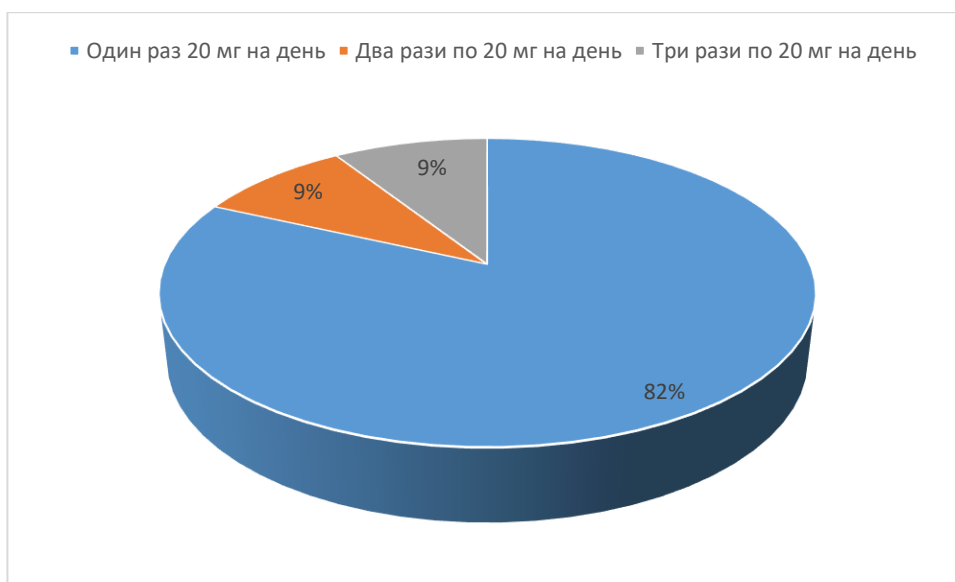


Рис.2.13 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Які побічні ефекти ви найчастіше спостерігаєте у пацієнтів, які приймають пароксетин? (Можливі декілька відповідей)

За результатами опитування лікарів щодо найчастіших спостережуваних побічних ефектів у пацієнтів, які приймають пароксетин, відповіді такі:

- Сонливість: 1
- Безсоння: 8
- Погане настрій: 5
- Зміни апетиту: 6
- Зниження загального лібідо: 8
- Покращення сексуальної функції: 1
- Головний біль: 1
- Нудота / погане самопочуття: 2

За цими даними можна зробити висновок, що серед найчастіших побічних ефектів у пацієнтів, що приймають пароксетин, лікарі найбільше спостерігають безсоння, зниження загального лібідо, погіршення настрою та зміни апетиту. Водночас сонливість, покращення сексуальної функції, головний біль і нудота / погане самопочуття спостерігаються менш часто.

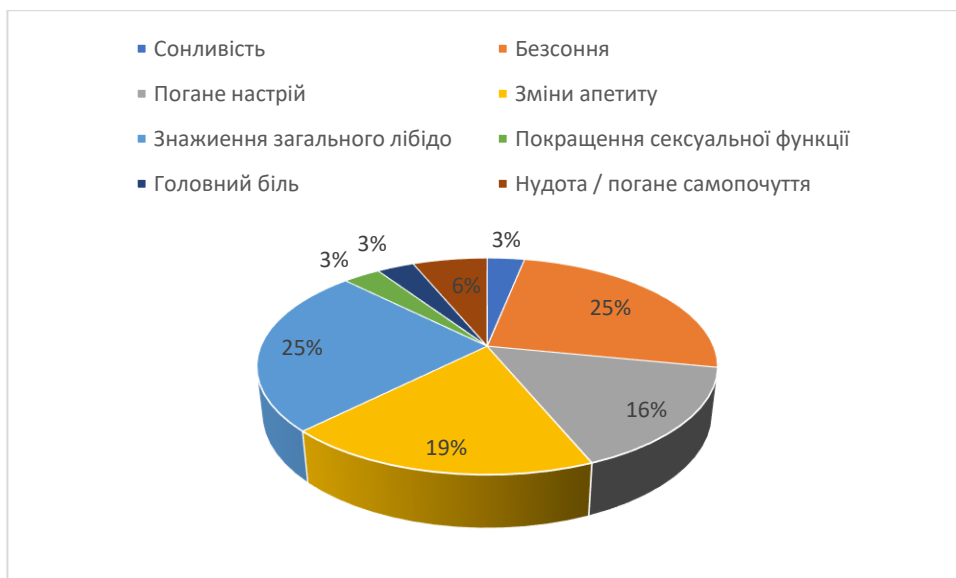


Рис.2.14 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Як часто ваші пацієнти повідомляють про побічні ефекти?

За результатами опитування лікарів стосовно того, як часто їхні пацієнти повідомляють про побічні ефекти, відповіді такі:

- Часто: 1
- Іноді: 8
- Рідко: 2

За цими даними можна зробити висновок, що більшість лікарів відзначають, що їхні пацієнти іноді повідомляють про побічні ефекти при прийомі пароксетину, тоді як меншість зазначають, що це відбувається часто або рідко.

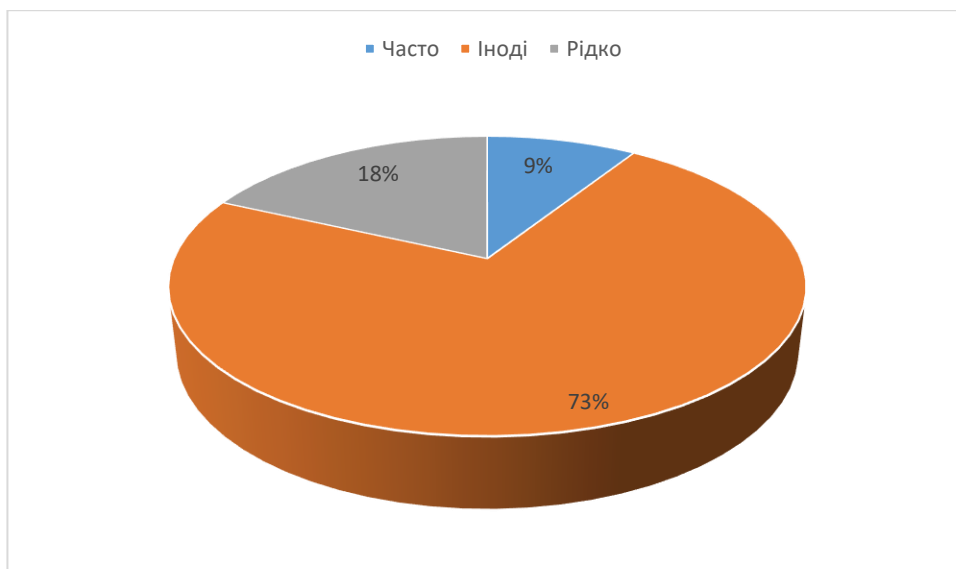


Рис.2.15 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

За результатами опитування лікарів стосовно того, як часто їхні пацієнти повідомляють про побічні ефекти, відповіді такі:

- Часто: 1
- Іноді: 8
- Рідко: 2

За цими даними можна зробити висновок, що більшість лікарів відзначають, що їхні пацієнти іноді повідомляють про побічні ефекти при прийомі пароксетину, тоді як меншість зазначають, що це відбувається часто або рідко.

Відповідь на питання про частоту зміни дози або призначення альтернативного препарату через побічні ефекти визначали, що більшість лікарів (9 з 11) відзначили, що часто змінюють дозу або призначають альтернативний препарат через побічні ефекти пароксетину. Це свідчить про високу чутливість медичних фахівців до реакції пацієнтів на лікування та готовність швидко реагувати на будь-які негативні прояви.

Відповідаючи на питання про співвідношення ризику та користі від прийому пароксетину усі лікарі, що брали участь у дослідженні, оцінили співвідношення ризику та користі від прийому пароксетину як позитивне. Це

свідчить про впевненість медичних фахівців у високій ефективності цього препарату та його прийнятності для пацієнтів.

Загальною висновком є те, що пароксетин є широко використовуваним препаратом у лікуванні різних психічних розладів, але потребує уважного моніторингу побічних ефектів та швидкої корекції дози або заміни препарату у випадку негативних реакцій у пацієнтів. Такий індивідуальний підхід до лікування сприяє максимально можливому покращенню стану пацієнтів та зменшенню ризику побічних подій.

При якій супутній групі препаратів ,які приймає пацієнт ,Ви спостерігаєте найчастіше випадки небажаних реакцій?

Результати нашого дослідження вказують на те, що небажані реакції у пацієнтів частіше спостерігаються у тих, хто приймає антикоагулянти та інгібітори MAO. Це може бути пов'язано зі специфічним механізмом дії цих класів препаратів, який може викликати різноманітні побічні ефекти. Зважаючи на це, важливо забезпечувати уважний моніторинг стану пацієнтів, що приймають антикоагулянти або інгібітори MAO, та своєчасно реагувати на будь-які виявлені негативні наслідки.

Додатково, серед груп препаратів, що зазнали певного рівня небажаних реакцій, також виявилися бета блокатори та НПЗП. Це може вказувати на те, що зв'язок між цими класами препаратів та небажаними реакціями може бути значущим. Отже, важливо враховувати ці аспекти при призначенні та моніторингу пацієнтів, що приймають бета блокатори та НПЗП.

Узагальнюючи, наші дослідження підтверджують важливість індивідуального підходу до лікування та уважного моніторингу пацієнтів з урахуванням їхнього медичного стану та прийнятих препаратів, що дозволить уникнути або зменшити ризик небажаних реакцій та покращити результати лікування.

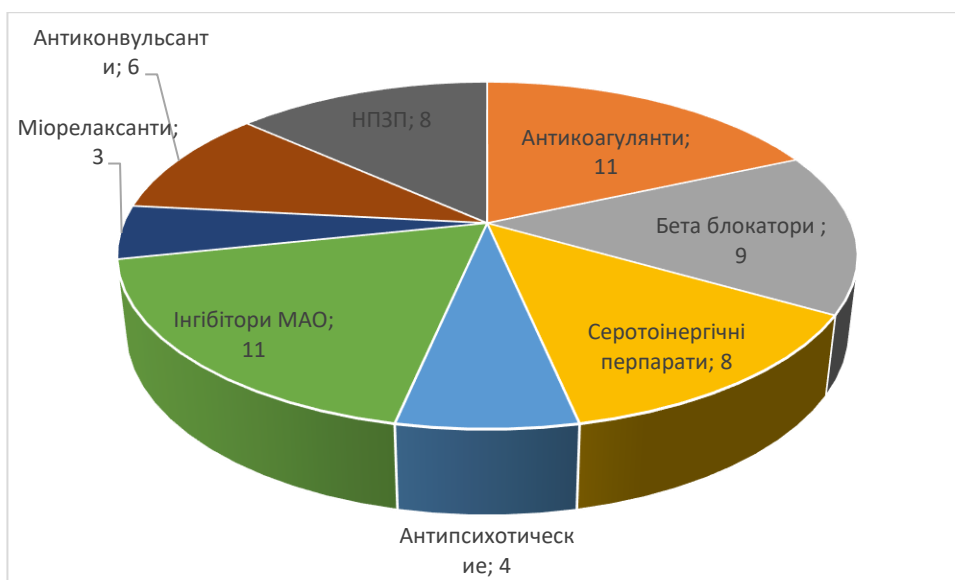


Рис.2.16 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

З якою групою препаратів Ви не рекомендуєте приймати зазначений препарат?

Враховуючи наші результати відповідей, можна сформуванати рекомендації, що до того щоб утриматися від прийому пароксетину разом з антикоагулянтами та інгібіторами МАО. Це пов'язано з тим, що ці групи препаратів показали найвищий рівень небажаних реакцій у пацієнтів, які приймали пароксетин. Такий підхід міг би допомогти у зменшенні ризику небажаних взаємодій та побічних ефектів у пацієнтів.

Однак слід врахувати, що це рекомендації загального характеру, і кожний випадок повинен розглядатися індивідуально з урахуванням медичної історії пацієнта, його стану та співвідношення ризик \ користь. Доцільно звернутися до ще раз до лікаря для отримання більш детальної консультації та персоналізованої рекомендації щодо прийому пароксетину в поєднанні з іншими препаратами, якщо Ви не уточнили, що приймаєте препарати із зазначених груп.

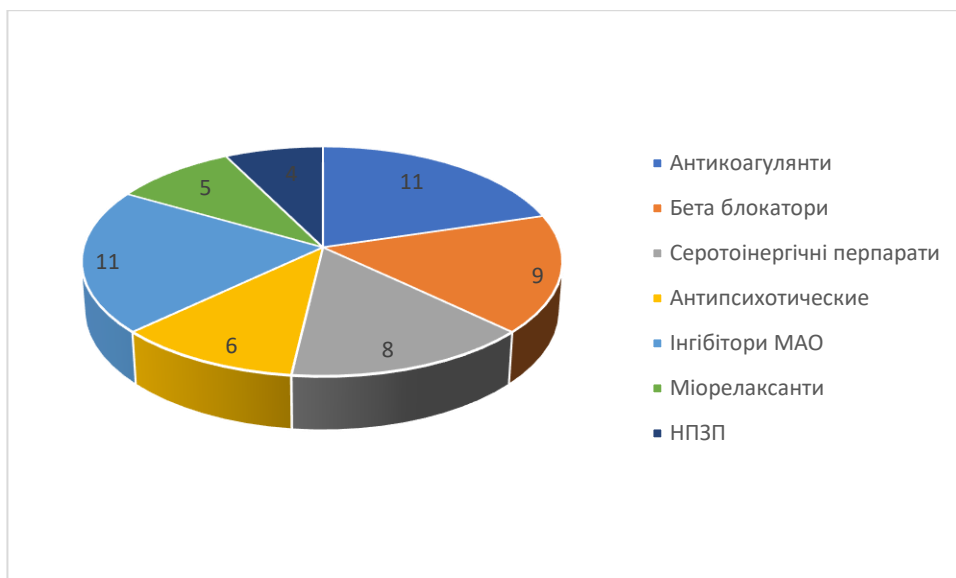


Рис.2.17 Графічне зображення відсотків відповідей на зазначене питання.

Резюмуючи результати анкетування, можна зазначити наступне:

1. Головні цілі призначення пароксетину включають лікування депресії, тривожності та панічних атак, з невеликою кількістю випадків для профілактики рецидивів і лікування obsесивно-компульсивного розладу (ОКР) та посттравматичного стресового розладу (ПТСР).
2. Найбільш поширеним режимом дозування є один раз на день у дозі 20 мг.
3. Серед найбільш поширених побічних ефектів відзначаються безсоння, зниження загального лібідо та зміни апетиту.
4. Більшість пацієнтів іноді повідомляють про побічні ефекти пароксетину.
5. Усі лікарі оцінили співвідношення ризику та користі від прийому пароксетину як позитивне.
6. Найбільш важливою групою препаратів, з якою слід уникати прийому пароксетину, є антикоагулянти та інгібітори MAO, через велику кількість спостережених небажаних реакцій у пацієнтів, що приймали пароксетин.

2.2 Аналіз специфіки взаємодії препаратів при прийомі пароксетину

Для проведення дослідження специфіки прийому пароксетину, використано базу звітів з міжнародного проекту Drugs[27]. За допомогою цієї бази було проведено аналіз взаємодії пароксетину з іншими медикаментами, а також вивчено досвід їх застосування. Найбільш уважно перевірялися взаємодії між пароксетином та іншими препаратами.

З бази звітів були розглянуті взаємодії при наступних захворюваннях ,далі буде представлена порівняння середнього рейтингу та кількості відгуків про прийом пароксетину під час терапії наступних хвороб хвороб:

Пароксетин: Середній рейтинг: 7.1 Відгуки: 1509 Позитивний досвід: 63% Негативний досвід: 20%

1. **Тривога:**
 - Середній рейтинг: 7.2
 - Відгуки: 376
2. **Депресія:**
 - Середній рейтинг: 6.6
 - Відгуки: 295
3. **Тривога і стрес:**
 - Середній рейтинг: 6.9
 - Відгуки: 168
4. **Панічний розлад:**
 - Середній рейтинг: 7.5
 - Відгуки: 144
5. **Генералізований тривожний розлад:**
 - Середній рейтинг: 7.4
 - Відгуки: 123
6. **Соціальний тривожний розлад:**
 - Середній рейтинг: 7.6
 - Відгуки: 108

7. **Припливи:**
 - Середній рейтинг: 7.2
 - Відгуки: 103
8. **Великий депресивний розлад:**
 - Середній рейтинг: 7.3
 - Відгуки: 56
9. **Обсесивно-компульсивний розлад:**
 - Середній рейтинг: 7.2
 - Відгуки: 48
10. **Посттравматичний стресовий розлад:**
 - Середній рейтинг: 7.0
 - Відгуки: 46
11. **Симптоми постменопаузи:**
 - Середній рейтинг: 6.5
 - Відгуки: 12
12. **Передменструальний дисфоричний розлад:**
 - Середній рейтинг: 8.1
 - Відгуки: 11
13. **Післяпологова депресія:**
 - Середній рейтинг: 5.9
 - Відгуки: 8
14. **Трихотілломанія:**
 - Середній рейтинг: 9.3
 - Відгуки: 3
15. **Прикордонний розлад особистості:**
 - Середній рейтинг: 7.0
 - Відгуки: 2
16. **Стійкий депресивний розлад (Off-label):**
 - Середній рейтинг: 4.5
 - Відгуки: 2

17. **Передчасна еякуляція:**

- Середній рейтинг: 9.5
- Відгуки: 2

18. **Дизавтономія (Off-label):**

- Середній рейтинг: 8.0
- Відгуки: 1

19. **Дисморфічний розлад тіла:**

- Середній рейтинг: 5.0
- Відгуки: 1

Після аналізу звітів про побічні реакції було виділено дві основні групи медикаментів за ступенем їх взаємодії з пароксетином. Перша група характеризується великим негативним впливом, тоді як друга - помірним.

До першої групи належать:

1. Амфетамін / декстроамфетамін
2. Дулоксетин

До другої групи віднесені медикаменти з помірним впливом:

1. Арипіпразол
2. Аспірин (ацетилсаліцилова кислота)
3. Ацетилсаліцилова кислота низького дозування
4. Димедрол
5. Апіксабан
6. Прегабалін
7. Метопролол ,пролонгованної дії
8. Метопролол
9. Ацетамінофен / гідрокodon
10. Кветіапін
11. Алпразолам
12. Цетиризин

Розглянемо більш детально приклад великого негативного впливу на прикладі взаємодії **амфетамін-пароксетин:**

Загальна інформація про випадки свідчить про можливість потенціювання фармакологічної відповіді на симпатоміметики інгібіторами зворотного захоплення серотоніну. Точний механізм взаємодії поки не визначений. В одному звіті про випадок пацієнтка відчула нервові збудження, швидкі думки, спазми в шлунку, сухість очей, серцебиття, тремтіння та неспокій після прийому фентерміну, що відбувся приблизно через тиждень після того, як вона припинила прийом пароксетин. Підозрюється, що через тривалий період напіврозпаду пароксетину та його метаболіту можлива взаємодія з пароксетином. Звіти також згадують подібні токсичні реакції при одночасному прийомі пароксетину з амфетаміном або фенілпропаноламіном.

Крім того, деякі симпатоміметики, як амфетаміни, можуть мати серотонінергічну активність і, зазвичай, не рекомендується їх застосування разом з інгібіторами зворотного захоплення серотоніну через збільшений ризик серотонінового синдрому. Цей стан, який є рідкісним, але серйозним і потенційно летальним, є результатом гіперстимуляції стовбура мозку 5-Рецептори 1A і 2A. Наприклад, у пацієнта, який отримувал дексамфетамін, після додавання венлафаксину розвинулися симптоми, що відповідали серотоніновому синдрому. Ципрогептадин був успішно використаний для лікування цього стану.

Рекомендації щодо управління полягають у тому, що загалом не рекомендується поєднання амфетамінів та інших симпатоміметиків, які пригнічують апетит, з селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СИЗС) або інгібіторами зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (SNRI). Потрібен ретельний моніторинг за підсиленням симпатоміметичних ефектів та можливого серотонінового синдрому у випадку необхідності спільного призначення цих лікарських засобів.

Дулоксетин-пароксетин

Важливо враховувати, що одночасне застосування препаратів із серотонінергічною активністю, таких як інгібітори зворотного захоплення серотоніну, інгібітори моноаміноксидази, трициклічні антидепресанти,

агоністи рецепторів 5-HT₁, алкалоїди рижків, циклобензаприн, літій, звіробій, фенілпіперидинові опіоїди, декстрометорфан і триптофан, може збільшити ризик серотонінового синдрому. Це рідкісний, але серйозний і потенційно смертельний стан, що може виникнути внаслідок гіперстимуляції рецепторів 5-HT_{1A} і 2A стовбура мозку. Симптоми серотонінового синдрому можуть включати зміни психічного стану, вегетативну дисфункцію, нервово-м'язові аномалії та шлунково-кишкові симптоми.

Менеджмент. Загалом, рекомендується уникати одночасного прийому кількох препаратів з серотонінергічною активністю, якщо це можливо, або застосовувати їх з обережністю, якщо потенційна користь перевищує ризик. Важливо ретельно стежити за станом пацієнтів задля виявлення симптомів серотонінового синдрому під час лікування. При збільшенні доз цих препаратів також слід бути особливо обережним. Варто пам'ятати про потенційний ризик розвитку серотонінового синдрому навіть при послідовному прийомі серотонінергічних препаратів, оскільки деякі з них можуть мати подовжений період напіввиведення. Наприклад, деякі експерти рекомендують період виведення тривалістю до 5 тижнів після припинення флуоксетину та до 3 тижнів після припинення вортіоксетину перед початком іншого серотонінергічного препарату.

Антикоагулянти на прикладі ацетилсаліцилової кислоти(у високих дозах) -пароксетин

Важливо враховувати, що інгібітори зворотного захоплення серотоніну (ІЗЗ) можуть збільшити ризик кровотечі у пацієнтів, які одночасно приймають ульцерогенні агенти та агенти, які впливають на гемостаз, такі як антикоагулянти, інгібітори тромбоцитів, інгібітори тромбіну, тромболітики або агенти, які часто призводять до тромбоцитопенії. Вивільнення серотоніну тромбоцитами відіграє важливу роль у гемостазі, тому ІЗЗ можуть впливати на функцію тромбоцитів та призводити до кровотечі. За допомогою опублікованих звітів про випадки було документовано кровотечі у пацієнтів, які приймали психотропні засоби, що перешкоджають зворотному захопленню

серотоніну. Типи кровотеч, пов'язаних із ІЗЗ, варіювалися від екхімозів, гематом до небезпечних для життя крововиливів. Додаткові епідеміологічні дослідження підтверджують зв'язок між застосуванням цих препаратів та розвитком кровотеч з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, а одночасне застосування НПЗП або аспірину може підсилити цей ризик. Також існують попередні дані про можливу фармакодинамічну взаємодію між СІЗЗС та пероральними антикоагулянтами, що може призводити до підвищення ризику кровотеч. Наприклад, одне з досліджень показало, що пароксетин, спільно з варфарином, асоціювався зі збільшенням частоти кровотеч без явних змін у розподілі будь-якого препарату або змін у протромбіновому часі. У іншому дослідженні пароксетин та сертралін подовжували час згортання у пацієнтів, які одночасно приймали варфарин, на 5–8 %. Велике міжнародне дослідження RE-LY [28] також підтвердило асоціацію ІЗЗ з підвищеним ризиком кровотечі в усіх групах лікування.

Дослідження Vannister [29] та співавторів виявило, що одночасне приймання пароксетину та варфарину у деяких пацієнтів призвело до легкої, але клінічно значущої кровотечі у 5 із 27 досліджених осіб. Це свідчить про можливий ризик виникнення кровотеч при комбінованому лікуванні цими препаратами.

Менеджмент. Рекомендується бути особливо обережними при одночасному прийомі проксетину з іншими препаратами, що впливають на гемостаз. Необхідно проводити ретельний клінічний та лабораторний моніторинг, спрямований на виявлення гематологічних ускладнень. Пацієнтам рекомендується негайно повідомляти лікаря про будь-які ознаки кровотечі, такі як біль, набряк, головний біль, запаморочення, слабкість, тривалі кровотечі з порізів, збільшення в обсязі менструального кровотечі, вагінальні кровотечі, носова кровотеча, кровотеча з ясен під час чищення, незвичайна кровотеча або синці, червона або коричнева сеча, а також червоний або чорний кал.

Взаємодія протиепілептичних засобів на прикладі прегабалін-пароксетин.

Важливо пам'ятати, що селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та інгібітори зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (SNRIs) можуть зменшувати ефективність протисудомних засобів і навіть знижувати судомний поріг. У клінічних дослідженнях судоми спостерігалися в 0,1%-0,3% пацієнтів, які отримували СІЗЗС для лікування великих депресивних розладів. Також були рідкісні випадки тривалих судом у пацієнтів, які отримували флуоксетин і одержували електросудомну терапію (ЕКТ).

Одночасне застосування СІЗЗС з деякими протисудомними препаратами, зокрема карбамазепіном, еслікарбазепіном, окскарбазепіном і вальпроєвою кислотою, може збільшити ризик гіпонатріємії. Лікування СІЗЗС може призводити до гіпонатріємії, яка у багатьох випадках є наслідком синдрому надмірної секреції антидіуретичного гормону (SIADH). Повідомлялися випадки гіпонатріємії з рівнями натрію у сироватці крові нижче 110 ммоль/л, хоча зазвичай це було оборотні після припинення лікування СІЗЗС/ІЗЗСН. Гіпонатріємія та SIADH також можуть бути наслідком прийому деяких протисудомних препаратів. Ймовірно, що ризик залежить від дози, і пацієнти похилого віку та пацієнти зі зниженим об'ємом рідини (наприклад, при застосуванні діуретиків) можуть бути більш вразливі до цього.

Менеджмент. Рекомендується уникати призначення СІЗЗС та ІЗЗСН пацієнтам з нестабільною епілепсією, а також з обережністю застосовувати у пацієнтів з контрольованою епілепсією, яка лікуються протисудомними засобами. Якщо виникають судоми або збільшується частота нападів, слід розглянути питання про припинення лікування СІЗЗС та ІЗЗСН. Пацієнтам, які отримують СІЗЗС або ІЗЗСН разом з протисудомними препаратами, рекомендується регулярно вимірювати рівень натрію в сироватці крові та контролювати розвиток гіпонатріємії, особливо при застосуванні вищих доз цих препаратів. Ознаки та симптоми гіпонатріємії варіюють від нудоти та

головного болю до судом, коми та смерті. Пацієнтам слід порадити утримуватися від керування автотранспортними засобами та роботи з потенційно небезпечними механізмами, якщо вони відчувають сонливість або інші небажані ефекти на ЦНС.

Взаємодія групи бензодіазіпінов на прикладі Алпразолам-пароксетин.

Важливо враховувати, що ефект пригнічення центральної нервової системи (ЦНС) та респіраторної системи може збільшуватися у пацієнтів, які приймають кілька препаратів, що викликають ці ефекти. Особливо це стосується літніх або ослаблених пацієнтів. Підсилення седації та порушень уваги, суджень, мислення та психомоторних навичок може відбуватися адитивно або синергічно.

Менеджмент. Під час одночасного застосування цих препаратів важливо ретельно спостерігати за пацієнтами щодо можливого надмірного або тривалого пригнічення ЦНС і дихання. Можливо, буде необхідне обережне титрування дози, особливо на початку лікування. Амбулаторним пацієнтам слід рекомендувати уникати небезпечних видів діяльності, що вимагають розумової уваги та рухової координації, доки вони не зрозуміють, як ці агенти впливають на них. Також важливо повідомляти свого лікаря, якщо пацієнти відчувають надмірні або тривалі впливи на ЦНС, які заважають нормальній діяльності.

Взаємодія антигістамінних на прикладі цетиризин-пароксетин.

Важливо враховувати, що одночасне застосування цетиризину або левоцетиризину з алкоголем або іншими агентами, які пригнічують центральну нервову систему (ЦНС), може призвести до додаткового погіршення розумової активності та працездатності. Навіть якщо об'єктивні вимірювання не показують впливу рацемічного цетиризину на когнітивні функції, моторику чи затримку сну, у деяких клінічних дослідженнях були повідомлення про сонливість, втомлюваність та астенію у пацієнтів, які отримували цетиризин або левоцетиризин.

Менеджмент. Якщо можливо, слід уникати одночасного застосування цетиризину або левоцетиризину з алкоголем або іншими депресантами ЦНС. Якщо ж пацієнти приймають їх одночасно, їм рекомендується утриматися від керування автомобілем та від роботи з механізмами або виконанням потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають розумової уваги та координації рухів. Важливо, щоб пацієнти зрозуміли, як ці агенти впливають на них, і якщо вони відчують надмірний або тривалий вплив на ЦНС, що заважає нормальній діяльності, вони повинні повідомити про це свого лікаря.

Взаємодія бета-блокаторів на прикладі метопролол-пароксетин.

Важливо звернути увагу на можливу взаємодію між селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та бета-блокаторами. Є дані, що свідчать про можливе посилення фармакологічних ефектів деяких бета-блокаторів при одночасному прийомі з СІЗЗС, що може призвести до серйозних станів, таких як брадикардія, артеріальна гіпотензія та повна блокада серця.

Менеджмент: При супутній терапії СІЗЗС та бета-блокаторами рекомендується починати з нижчих початкових доз та обережно титрувати дозу бета-блокатора. Необхідно ретельно контролювати серцеву функцію та відповідно коригувати дозу бета-блокатора, особливо після початку, припинення або зміни дози СІЗЗС у пацієнтів, які стабілізувалися на режимі бета-блокатора.

З огляду на тривалий період напіввиведення пароксетину та його метаболітів, ризик взаємодії може залишатися протягом тривалого періоду після припинення його прийому. У таких випадках може бути розглянута можливість використання бета-блокаторів, які переважно виводяться нирками, щоб уникнути взаємодії.

Обов'язкове моніторинг здоров'я та функції серця пацієнтів під час комбінованої терапії СІЗЗС та бета-блокаторами допоможе уникнути серйозних ускладнень.

Розглядаючи звіти по передозуванні пароксетином дійшли висновку ця подія може викликати різноманітні симптоми, такі як сонливість, нудота, тремор, порушення серцевого ритму, сплутаність свідомості, блювота, запаморочення та мідріаз (розширення зіниць). Хоча летальні результати від передозування рідко відбуваються, важливо вчасно реагувати на такі симптоми та надавати необхідну допомогу.

Під час передозування важливо спочатку оцінити дихальні шляхи пацієнта, забезпечити достатню оксигенацію та вентиляцію. Лікування передозування пароксетином передбачає симптоматичну підтримку, оскільки не існує специфічного антидоту. Головною метою лікування є підтримка життєво важливих функцій та мінімізація можливих ускладнень.

При подальшому дослідженні звітів про небажані реакції пароксетину ми відокремили основні групи взаємодії досліджуваного лікарського засобу з іншими захворюваннями. Взаємодія пароксетину з іншими медикаментами та станом здоров'я важлива для розуміння та ефективного лікування пацієнтів. Отже, розглянемо докладніше кожен із 11 типів взаємодії пароксетину.

1. Депресія: Пароксетин, як антидепресант, зазвичай використовується для лікування депресії. Важливо враховувати взаємодію з іншими антидепресантами, оскільки це може впливати на ефективність лікування та появу побічних ефектів.

2. Переломи кісток: Деякі дослідження показують, що прийом досліджуваного препарату може збільшити ризик переломів кісток, особливо у пацієнтів похилого віку або з історією остеопорозу.

3. Порушення функції нирок: Досліджуваний антидепресант може мати вплив на функцію нирок, зокрема при тривалому застосуванні або великих дозах, що може призвести до порушень в роботі нирок.

4. Гіпонатріємія: Гіпонатріємія, тобто зниження рівня натрію в крові, може виникнути у пацієнтів, які приймають зазначений антидепресант. Це стан вимагає уваги, оскільки може мати серйозні наслідки для здоров'я.

5. Глаукома: Пароксетин може погіршувати глаукому, що є станом, при якому підвищується внутрішньоочний тиск. Пацієнти з глаукомою повинні бути обережні при застосуванні лікарського засобу та регулярно контролювати тиск в очах.

6. Захворювання печінки: Антидепресант може впливати на функцію печінки та погіршувати її стан, що особливо важливо для пацієнтів з захворюваннями печінки або порушенням її функції.

7. Манія: У деяких під час прийому антидепресанту може викликати манію або гіпоманію у людей з біполярним афективним розладом. Це може призвести до погіршення психічного стану та потребує уважного спостереження та корекції лікування.

8. Функція тромбоцитів: Зазначений препарат може впливати на функцію тромбоцитів, клітин, що відповідають за згортання крові. Це може призвести до збільшеного ризику кровотеч та потребує обережного спостереження під час лікування.

9. Судомні розлади: Існує ризик виникнення судомних розладів під час прийому пароксетину, особливо у пацієнтів з історією епілепсії чи судом. Лікарі повинні бути обережними при призначенні препарату таким пацієнтам та регулярно оцінювати їх стан.

10. SIADH: Препарат може спричинити синдром непропорційного виділення антидіуретичного гормону (SIADH), що може призвести до затримки рідини в організмі та розвитку гіпонатріємії. Це стан вимагає уважного контролю та корекції.

11. Втрата ваги: Деякі пацієнти можуть відмічати втрату ваги під час лікування пароксетином. Це може бути пов'язано зі змінами апетиту або станом емоційного благополуччя. Важливо враховувати цей аспект при плануванні лікування та регулярно спостерігати за пацієнтом.

Загалом, врахування цих 11 типів взаємодії пароксетину дозволить лікарям здійснювати більш ефективне та безпечне лікування пацієнтів, максимально уникати побічних ефектів та покращити результати терапії.

Враховуючи індивідуальні особливості кожного пацієнта та його медичну історію, лікарі можуть забезпечити оптимальне лікування та підтримку здоров'я.

2.3 Розробка методичних рекомендацій на базі проведеного дослідження

Після проведеного дослідження та визначення головних небезпечних взаємодій між групами препаратів були розроблені методичні рекомендації за для покращення стану менеджменту терапії пароксетином.

Комплексні рекомендації щодо управління ризиками при застосуванні пароксетину на основі всіх взаємодій, про які було згадано у базі звітів:

1. **Моніторинг та контроль гемостазу:**

- Ретельно перевіряти показники згортання крові у пацієнтів, які приймають пароксетин разом з антикоагулянтами або антиагрегантами. Регулярно вимірюйте рівень протромбінового часу (ПТЧ), міжнародного нормалізованого відношення (INR) та інші показники.

2. **Попереднє оцінювання ризиків перед призначенням пароксетину:**

- Проводити обстеження пацієнтів на наявність факторів ризику кровотечі та інших медичних станів, які можуть підвищити схильність до небезпеки при прийомі пароксетину.

3. **Інформування пацієнтів:**

- Надавати пацієнтам докладну інформацію про можливий ризик кровотечі при застосуванні пароксетину та інших лікарських засобів, що впливають на згортання крові.

4. **Контроль гіпонатріємії та СІАДГ:**

- Регулярно проводити моніторинг рівень натрію в сироватці крові у пацієнтів, які приймають пароксетин разом з протисудомними препаратами, особливо при застосуванні вищих доз цих препаратів.

5. **Попередження взаємодій з іншими лікарськими засобами від фармацевтів:**

- Ретельно вивчати можливі взаємодії пароксетину з іншими лікарськими засобами, зокрема з антидепресантами, антикоагулянтами, антиагрегантами та іншими препаратами.

- Перед відпуском пароксетину слід задавати уточнюючі питання ,що до наявності ризиків взаємодії. Уточнювати чи не приймає пацієнт групу лікарських засобів з якими можливі побічні реакції чи не має у пацієнта схильності до кровотеч.

6. Обережне застосування з бета-блокаторами:

- Призначати пароксетин з обережністю у пацієнтів, які одночасно отримують бета-блокатори, та ретельно контролюйте їх стан для вчасного виявлення можливих побічних реакцій та ризиків.

7. Постійне навчання та оновлення знань для медичного персоналу:

- Забезпечуйте постійне навчання медичного персоналу щодо найновіших досліджень та рекомендацій щодо застосування пароксетину та управління його ризиками.

8. Зберігання документації та ведення звітності:

- Зберігайте документацію про призначення пароксетину та проведення моніторингу пацієнтів, щоб мати можливість провести аналіз ефективності управління ризиками та вжити відповідних заходів.

9. Альтернативні методи лікування:

- Розглядати можливість застосування альтернативних лікарських засобів або методів лікування для пацієнтів з підвищеним ризиком кровотечі, які потребують антидепресивної терапії.

Ці рекомендації мають на меті забезпечити безпеку та ефективність застосування пароксетину та зниження ризику небажаних подій у пацієнтів.

Висновок до розділу II

У другому розділі магістерської роботи було проведено комплексне опитування, охоплююче як пацієнтів, що приймають

пароксетин, так і лікарів, що його призначають для терапії. За результатами аналізу можна зробити наступні висновки, а саме, що пароксетин часто призначається для лікування депресії, тривожності та панічних атак. Також відзначено використання його в обмеженій кількості випадків для профілактики рецидивів і лікування obsесивно-компульсивного розладу (ОКР) та посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Найпоширенішим режимом дозування є один раз на день у дозі 20 мг. Серед найбільш поширених побічних ефектів можна виділити безсоння, зниження загального лібідо та зміни в апетиті. Більшість пацієнтів час від часу повідомляють про побічні ефекти пароксетину. Лікарі оцінили співвідношення ризику та користі від прийому пароксетину як позитивне. Важливою групою препаратів, з якими слід уникати прийому пароксетину, є антикоагулянти та інгібітори MAO. Це обумовлено великою кількістю спостережених небажаних реакцій у пацієнтів, що приймали пароксетин.

У додаток до опитування був проведений аналіз бази звітів про побічні реакції, що дозволило виокремити основні групи побічних реакцій від взаємодій з іншими групами лікарських засобів.

На основі проведеного дослідження були сформовані методичні рекомендації, які включають поради як для амбулаторних лікарів так і для фармацевтів під час відпуску пароксетину.

ВИСНОВКИ

Виходячи з нашого дослідження можна сформулювати висновки, які підкреслюють перспективність і покращення розвитку ризик менеджменту застосування пароксетину при синдромі велика депресія в Україні, без якого терапевтичний процес буде не досконалим та малоефективним.

1. Наше дослідження підтвердило високу частоту призначення пароксетину для лікування великий депресивний розлад (ВДР). Це свідчить про важливість розуміння ефективності та безпеки цього препарату для виявлення оптимальних стратегій лікування пацієнтів із цим розладом.
2. Наше дослідження виявило значний обсяг ризиків, пов'язаних з прийомом пароксетину, включаючи можливість небажаних лікарських взаємодій та побічних реакцій. Це підкреслює необхідність уважного моніторингу пацієнтів і вдосконалення стратегій управління ризиками.
3. Результати наших опитувань свідчать про потребу у покращенні комунікації між медичним персоналом і пацієнтами щодо взаємодії пароксетину та його побічних реакцій. Це може сприяти підвищенню обізнаності пацієнтів про можливі ризики та покращити результати лікування.
4. Наш аналіз бази звітів з небажаними побічними реакціями надав важливу інформацію щодо типових та неочікуваних реакцій на пароксетин. Це може допомогти у виявленні нових потенційних ризиків і розробці ефективних стратегій зменшення побічних ефектів.
5. На основі зібраної інформації ми розробили методичні рекомендації, спрямовані на зменшення ризиків та покращення управління побічними ефектами пароксетину. Ці рекомендації можуть служити основою для подальшого вдосконалення клінічної практики і покращення результатів лікування пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Haas A. P., Rodgers P. L., Herman J. L. Suicide Attempts Among Transgender and Gender NonConforming Adults: Findings From the National Transgender Discrimination Survey. American Foundation for Suicide Prevention and Williams Institute, UCLA School of Law. – January 2014
2. Shrestha P, Fariba KA, Abdijadid S. Paroxetine. 2022 Jul 19. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30252278
3. World Health Organization. (2017). Depression. Retrieved from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
4. National Institute of Mental Health. (2020). Depression. Retrieved from <https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml>
5. World Health Organization. (2022). International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 11th Revision (ICD-11). Geneva, Switzerland: World Health Organization.
6. Chmielewska N, Szyndler J, Maciejak P, Płaźnik A. Epigenetic mechanisms of stress and depression. *Psychiatr Pol.* 2019 Dec 31;53(6):1413-1428. English, Polish. doi: 10.12740/PP/94375. Epub 2019 Dec 31. PMID: 32017826.
7. Yang BZ, Zhang H, Ge W, Weder N, Douglas-Palumberi H, Perepletchikov F et al. Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *Am. J. Prev. Med.* 2013; 44(2): 101–107
8. Bijl RV, Ravelli A. Psychiatric morbidity, service use, and need for care in the general population: results of The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. *Am J Public Health.* 2000;90(4):602–607.
9. Cuijpers P, Quero S, Dowrick C, Arroll B. Psychological Treatment of Depression in Primary Care: Recent Developments. *Curr Psychiatry Rep.* 2019 Nov 23;21(12):129. doi: 10.1007/s11920-019-1117-x. PMID: 31760505; PMCID: PMC6875158.

10. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR.

11. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21. PMID: 29477251; PMCID: PMC5889788.

12. Ранг, Х. П., Дейл, М. М., Гендерсон, Г. Г., Лоук, Ю. К., Мак'юен, Д. Дж., та Ранг, А. П. (2012). Фармакологія за Рангом і Дейлом: Фундаментальні принципи та клінічна практика (9-те видання). Лондон: Вільямс і Уількінс. Розділ 1, "Антидепресанти" с. 151

13. Wilkinson ST, Ballard ED, Bloch MH, Mathew SJ, Murrough JW, Feder A, Sos P, Wang G, Zarate CA Jr, Sanacora G. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. 2018 Feb 1;175(2):150-158. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040472. Epub 2017 Oct 3. PMID: 28969441; PMCID: PMC5794524.

14. Martens T, Gbyl K. [Electroconvulsive therapy remains the most effective treatment for depression]. *Ugeskr Laeger*. 2022 Apr 4;184(14):V11210827. Danish. PMID: 35410651.

15. Germann D, Ma G, Han F, Tikhomirova A. Paroxetine hydrochloride. *Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol*. 2013;38:367-406. doi: 10.1016/B978-0-12-407691-4.00008-3. PMID: 23668408.

16. Morishita S, Arita S: Differential period of onset of action of fluvoxamine, paroxetine and milnacipran for depression. *Hum Psychopharmacol*. 2003 Aug;18(6):479-82. doi: 10.1002/hup.508. (PubMed ID 12923828)

17. Foster RH, Goa KL: Paroxetine : a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of panic disorder. *CNS Drugs*. 1997

Aug;8(2):163-88. doi: 10.2165/00023210-199708020-00010. (PubMed ID 23338224)

18. Davis BA, Nagarajan A, Forrest LR, Singh SK. Mechanism of Paroxetine (Paxil) Inhibition of the Serotonin Transporter. *Sci Rep.* 2016 Apr 1;6:23789. doi: 10.1038/srep23789. PMID: 27032980; PMCID: PMC4817154.

19. Shortall SE, Spicer CH, Ebling FJ, Green AR, Fone KC, King MV: Contribution of serotonin and dopamine to changes in core body temperature and locomotor activity in rats following repeated administration of mephedrone. *Addict Biol.* 2016 Nov;21(6):1127-1139. doi: 10.1111/adb.12283. Epub 2015 Jul 16. (PubMed ID 26180025)

20. van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet.* 1993 Mar;24(3):203-20. doi: 10.2165/00003088-199324030-00003. PMID: 8384945.

21. Shrestha P, Fariba KA, Abdijadid S. Paroxetine. 2022 Jul 19. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan–. PMID: 30252278.

22. Hiemke C: [Paroxetine: pharmacokinetics and pharmacodynamics]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 1994 Sep;62 Suppl 1:2-8.

23. Davis K. L. et al. (ed.). *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress: an official publication of the American College of Neuropsychopharmacology.* – Lippincott Williams & Wilkins, 2002.

24. Kurhan F, Kamaş GZ. Hair Loss Associated with Paroxetine Use: A Case Report. *Turk Psikiyatri Derg.* 2021 Spring;32(1):61-64. English, Turkish. doi: 10.5080/u24955. PMID: 34181746.

25. Viuff AC, Pedersen LH, Kyng K, Staunstrup NH, Børghlum A, Henriksen TB. Antidepressant medication during pregnancy and epigenetic changes in umbilical cord blood: a systematic review. *Clin Epigenetics.* 2016 Sep 7;8(1):94. doi: 10.1186/s13148-016-0262-x. PMID: 27610205; PMCID: PMC5015265.

26. Молев, В. П. "Діагностика та лікування депресії в практиці фтизіатра: психологічний аспект." Збірник наукових праць "Проблеми сучасної психології" 11 (2011).

27. Gao SY, Wu QJ, Sun C, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Gong TT, Xu X, Ji C, Huang DH, Chang Q, Zhao YH. Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. BMC Med. 2018 Nov 12;16(1):205. doi: 10.1186/s12916-018-1193-5. PMID: 30415641; PMCID: PMC6231277.

28. <https://www.drugs.com/>

29. Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulant Therapy - RE-LY
<https://www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2013/07/19/12/25/rely>

30. Warfarin and Antidepressants
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2728939/>

ДОДАТКИ

Додаток 1

Анкета для проведення опитування серед пацієнтів

1. Який вік ви маєте?
 - Менше 18 років
 - 18-30 років
 - 31-45 років
 - 46-60 років
 - Більше 60 років
2. З якої причини вам було призначено приймати пароксетин?
 - Депресія
 - Тривожний розлад
 - Панічний розлад
 - Інший розлад (вказати)
 - Профілактика рецидивів
3. Як довго ви вже приймаєте пароксетин?
 - Менше місяця
 - 1-3 місяці
 - 3-6 місяців
 - Більше 6 місяців
4. Які побічні ефекти ви помітили під час прийому пароксетину?
(Будь ласка, відзначте всі, які вас стосувалися)
 - Головний біль
 - Нудота або блювання
 - Зміни апетиту
 - Сонливість або безсоння
 - Зміни в сексуальній функції
 - Тремор (дрож)
 - Підвищення агресивності або роздратованості
 - Інші (вказати)

5. Якщо у вас виникали побічні ефекти, як ви їх оцінюєте за ступенем тяжкості?

- Легкі
- Помірні
- Важкі

6. Чи були ви змушені звертатися за медичною допомогою через побічні ефекти пароксетину?

- Так
- Ні

7. Чи збираєтеся ви продовжувати приймати пароксетин у майбутньому?

- Так, з покращенням дози
- Так, на поточній дозі
- Ні, планую припинити

8. Чи відчували ви покращення у вашому стані після початку прийому пароксетину?

- Так
- Ні

9. Як ви оцінюєте співвідношення ризик\користь від прийому пароксетину?

- Позитивно
- Негативно

10. Чи приймали Ви групи препаратів серед зазначених?

- Антикоагулянти
- Бета блокатори
- Серотонергічні препарати
- Антипсихотики
- Інгібітори MAO
- Міорелаксанти
- Антиконвульсанти

- НПЗП

Анкета для проведення опитування серед лікарів

1. Яка середня тривалість курсу прийому пароксетину, який ви назначаєте?

- Менше місяця
- 1-3 місяці
- 3-6 місяців
- Більше 6 місяців

2. З якою ціллю ви зазвичай призначаєте пароксетин? (Можливі декілька відповідей)

- Депресія
- Тривожність
- Панічні атаки
- ОЦР (обсесивно-компульсивний розлад)
- ПТСР (посттравматичний стресовий розлад)
- Інше (вказіть, яке):

3. Який режим дозування пароксетину ви зазвичай рекомендуєте?

- Один раз 20 мг на день
- Два рази по 20 мг на день
- Три рази по 20 мг на день
- За іншим графіком (вказіть):

4. Які побічні ефекти ви найчастіше спостерігаєте у пацієнтів, які приймають пароксетин? (Можливі декілька відповідей)

- Сонливість
- Безсоння
- Погане настрої
- Зміни апетиту
- Зниження загального лібідо
- Покращення сексуальної функції
- Головний біль

- Нудота / погане самопочуття
 - Інше (вказіть):
5. Як часто ваші пацієнти повідомляють про побічні ефекти?
- Часто
 - Іноді
 - Рідко
6. Як часто пацієнти припиняють прийом пароксетину через побічні ефекти?
- Часто
 - Іноді
 - Рідко
7. Як часто ви змінюєте дозу або призначаєте альтернативний препарат через побічні ефекти?
- Часто
 - Іноді
8. Як Ви оцінюєте співвідношення ризик\користь від прийому пароксетину?
- Позитивно
 - Негативно
9. При якій супутній групі препаратів, які приймає пацієнт, Ви спостерігаєте найчастіше випадки небажаних реакцій?
- Антикоагулянти
 - Бета блокатори
 - Серотонергічні препарати
 - Антипсихотики
 - Інгібітори MAO
 - Міорелаксанти
 - Антikonвульсанти
 - НПЗП

10. З якою групою препаратів Ви не рекомендуєте приймати зазначений препарат?

- Антикоагулянти
- Бета блокатори
- Серотонергічні препарати
- Антипсихотики
- Інгібітори МАО
- Міорелаксанти
- НПЗП