МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ`Я

НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

Кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації

ВИПУСКНА МАГІСТЕРСЬКА РОБОТА

на тему «Фармацевтична опіка пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, які вживають антидепресанти»

Виконала: здобувач вищої освіти

5 курсу, групи 8802

226 Фармація, промислова фармація

Войтова Яніна Вікторівна

Керівники: д.мед.н., проф. Хайтович М.В.

проф. Мазур І.П.

Рецензент:

Київ – 2023

**ЗМІСТ**

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ………………………………………………………………….....3**

**ВСТУП…………………………………………………………………..…4**

**РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТОМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО ВЖИВАЮТЬ АНТИДЕПРЕСАНТИ……………………………………………………….…..7**

1.1. Поширеність тривожних і депресивних розладів…………………..7

1.2. Антидепресанти як основа лікування тривожно-депресивних розладів………………………………………………...........................................12

1.3. Небажані реакції на антидепресанти …………………….17

1.4. Персоналізовані аспекти застосування антидепресантів 20

1.5. Роль фармацевтичної опіки в мінімізації побічних стоматологічних проявів при застосуванні антидепресантів 27

1.6. Мінімізація ризиків взаємодії препаратів, які використовує стоматолог і антидепресантів 30

**РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ………………………………………………………………….37**

2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження 37

2.2. Організація дослідження 44

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ ПРИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ…………………………………………………………...45**

3.1. Вивчення структури відпуску антидепресантних препаратів аптечними працівниками 45

3.2. Аналіз особливостей застосування антидепресантів пацієнтами....56

3.3. Частотний та структурний аналіз призначення антидепресантів лікарями та аналіз реакцій стоматологами 60

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ** 66

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ………………….……..68**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

|  |  |
| --- | --- |
| BDNF - | Нейротрофічний фактор головного мозку |
| CPIC - | Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium |
| CPP-ACP - | Казеїновим фосфопептидом і аморфним фосфатом кальцію |
| DPWG - | Dutch Pharmacogenetics Working Group |
| FDA - | Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США |
| IM - | Проміжні метаболізатори |
| NM - | Нормальні метаболізатори |
| PM - | повільні метаболізатори |
| SNP - | Однонуклеотидні поліморфізми |
| SNRI - | Інгібітор зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну |
| TRD - | Резистентна до лікування депресія |
| UM - | Ультрашвидкі метаболізатори |
| ВДР - | Великий депресивний розлад |
| ВООЗ - | Всесвітня організація охорони здоров’я |
| ГТР - | Генералізованого тривожного розладу |
| МАО - | Інгібітори моноаміноксидази |
| ПТСР -  | Посттравматичний стресовий розлад |
| РМ - | Повільні метаболізатори |
| СІЗЗС - | Інгібітори зворотного захоплення серотоніну |
| ТЦА - | Трициклічні антидепресанти |

# ВСТУП

**Актуальність**. Фармацевтична допомога пацієнтам із стоматологічними захворюваннями, які приймають антидепресанти, є складною та важливою темою. Антидепресанти широко використовуються для лікування депресії та тривоги, але вони також можуть мати потенційну взаємодію з лікуванням зубів і здоров’ям порожнини рота. Наприклад, деякі антидепресанти можуть підвищити ризик кровотечі під час операції на ротовій порожнині або викликати сухість у роті, що може призвести до карієсу та інших проблем зі здоров’ям порожнини рота.

Антидепресанти можуть брати участь у фармакологічних взаємодіях. Відсутність інтересу до підтримки гігієни ротової порожнини у пацієнтів з депресією часто супроводжується дієтою з високим вмістом вуглеводів, знижується слиновиділення. Деякі комерційно доступні антидепресанти викликають побічний ефект ксеростомії, який призводить до зміни в оральній флорі, зниження самоочищення тканин, підвищений ризик накопичення нальоту, гінгівіт, пародонтит, карієс, кандидоз і сіаладеніт. Не рідко пацієнти вживають солодощі та солодкі напої і слизова оболонка порожнини рота стає вологою, що також сприяє прогресуванню карієсу. Гіпосалівація зменшує змазування слизової оболонки, що, у свою чергу, негативно впливає на ризик травм порожнини рота, слизової оболонки та ретенції знімних протезів. Депресивні люди часто потребують лікування зубів як наслідок їх основного захворювання. Стоматологічні проблеми, пов’язані з антидепресантами є недостатньо дослідженими [1].

Проблема удосконалення терапії посттравматичного розладу та тривожно-депресивних розладів ще довгий час буде залишається актуальною. Лікування потребує індивідуального підходу до пацієнта з урахуванням ступеня тяжкості захворювання. Разом з тим, дуже багато випадків ПТРС, чи розладу адаптації, чи гострого стресового розладу у ветеранів, полонених та вимушених переселенців лишаються поза кадром, що вимагає надання якісної фармацевтичної опіки аптечними працівниками.

Мета та завдання дослідження. *Мета роботи* – дослідити роль фармацевтичної опіки у забезпеченні раціональної та ефективної фармакотерапії пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, що вживають антидепресанти.

Для реалізації поставленої мети необхідно було вирішити такі *задачі*:

1. Згідно опрацьованих літературних джерел здійснити теоретичний огляд літератури сучасного стану проблеми фармацевтичної опіки пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, що вживають антидепресанти.

2. Провести вивчення структури відпуску антидепресантних препаратів аптечними працівниками.

3. Здійснити аналіз особливостей застосування антидепресантів пацієнтами.

1. Дослідити частотний та структурний аналіз призначення антидепресантів лікарями та аналіз реакцій стоматологами.

*Об’єкт дослідження:* застосування антидепресантів.

*Предмет дослідження:* фармацевтична опіка при відпуску антидепресантів.

*Методи дослідження:* У роботі було використано бібліосемантичний, соціологічний, статистичний та графічний методи дослідження.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані результати є теоретичною основою удосконалення терапії пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, що вживають антидепресанти.

*Апробація результатів магістерської роботи.* Основні результати магістерської роботи викладено на: VІІ-Всеукраїнській науково-практичній інтернет-конференції студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної фармакології, клінічної фармації та фармакотерапії» (12 квітня 2023 р., м. Киів). Прийнято до друку статтю «Побічні ефекти антидепресантів на стан здоров’я ротової порожнини за даними анкетування пацієнтів та фахівців охорони здоров’я» в Українському науково-медичному журналі видавництва «МОРІОН».

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше було проведено дослідження щодо обізнаності респондентів – лікарів-стоматологів, фармацевтичних працівників та відвідувачів аптек щодо побічних ефектів антидепресантів таких як карієс, сухість або виразки ротової порожнини.

Виявлено та уточнено основні захворювання та стани при яких лікарями призначаються препарати вітаміну D, а саме те, що 44% лікарів призначають препарати вітаміну D для профілактики та лікування ГРВІ і відмічають їх ефективність.

Встановлено, що більшість фармацевтичних працівників надають фармацевтичну опіку пацієнтам, що приймають антидепресанти, надаючи рекомендації щодо прийому, можливих побічних ефектів та взаємодії з іншими лікарськими засобами. Також фармацевтичні працівники рекомендують пацієнтам, що приймають антидепресанти, звернутися до лікаря-психіатра та лікаря-стоматолога.

Встановлено, що більшість споживачів аптеки, які брали участь в опитуванні, були жінками віком від 25 до 44 років, які вживали антидепресанти вперше і тому, не були обізнаними із особливостями прийому антидепресантів, їх побічні дії та вплив на ротову порожнину. Переважаюча кількість пацієнтів консультувалися лише з лікарем-психіатром і відзначали, що лікар їх попереджував про специфічні побічні ефекти антидепресантів.

Встановлено, що більшу частину респондентів в дослідженні складали лікарі-стоматологи, які знають про вплив антидепресантів на порожнину рота. Більшість опитаних вказали, що запитують кожного пацієнта про приймання додаткових та певних лікарських засобів. Було виявлено, що лікарі-стоматологи стикалися з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота і переважно це були особи молодого віку жіночої статі.

**Обсяг і структура магістерської роботи.** Магістерська робота викладена на 78 сторінках друкованого тексту, складається із вступу, 3 розділів, загальних висновків, списку використаної літератури. Робота містить 9 рисунків та 8 таблиць. Список використаної літератури містить 81 джерел.

# РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ СУЧАСНОГО СТАНУ ПРОБЛЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ ОПІКИ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СТОМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ, ЩО ВЖИВАЮТЬ АНТИДЕПРЕСАНТИ

* 1. **Поширеність тривожних і депресивних розладів**

У глобальному масштабі загальна кількість осіб з тривожними та депресивними розладами за оцінками ВООЗ, перевищила 300 мільйонів у 2015 році. Крім того, очікується, що до 2030 року депресія стане найбільшим фактором тягаря захворювань. Величезні особисті та суспільні витрати пов’язані з інвалідністю, спричиненою великим депресивним розладом (ВДР), який часто виникає через погану відповідь на поточні терапевтичні варіанти. Наслідки цих розладів в умовах втрати здоров'я величезні. Депресія оцінюється за ВООЗ як єдиний найбільший вкладник у глобальну інвалідність (7,5% усіх років, прожитих з інвалідністю в 2015); тривожні розлади займають 6 місце (3,4%). Депресія також є основною причиною самогубств, кількість яких наближається до 800 000 на рік [2].

Тривожні та депресивні розлади є одними з найпоширеніших психічних захворювань. Вони дуже коморбідні один з одним, і разом належать до широкої категорії інтерналізованих розладів. Згідно зі статистичними даними Управління з питань зловживання психоактивними речовинами та психічного здоров’я, 12-місячна поширеність ВДР у 2017 році становила 7,1% для дорослих і 13,3% для підлітків. Дані щодо тривожних розладів є менш актуальними, але в 2001–2003 роках їх 12-місячна поширеність становила 19,1% серед дорослих, а за даними 2001–2004 років, поширеність протягом життя серед підлітків становила 31,9%. Як тривожні, так і депресивні розлади є більш поширеними серед жінок репродуктивного віку, приблизно у співвідношенні 2:1 в порівнянні з чоловіками [3].

Для всіх психічних розладів правилом є супутня патологія, що, безумовно, стосується тривожних і депресивних розладів, а також їх симптомів. Що стосується великої депресії, всесвітнє опитування показало, що 45,7% осіб, які протягом життя страждали на ВДР, протягом життя мали один або більше тривожних розладів. Ці розлади також, зазвичай, співіснують протягом того самого періоду часу, оскільки 41,6% осіб з 12-місячною великою депресією також мали один або більше тривожних розладів протягом того самого 12-місячного періоду. З точки зору тривожних розладів, коморбідність депресії протягом життя становить від 20% до 70% для пацієнтів із соціальним тривожним розладом, 50% для пацієнтів з панічним розладом 48% для пацієнтів із ПТСР, і 43% для пацієнтів з генералізованим тривожним розладом [4].

Дані відомого дослідження Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D) демонструють супутню патологію на рівні симптомів, оскільки 53% пацієнти із великою депресією мали значну тривожність і вважалися такими, що мають тривожну депресію. Тривожні та депресивні розлади є помірно успадкованими (приблизно 40%), і дані свідчать про спільний генетичний ризик для інтерналізованих розладів. Серед інтерналізованих розладів найвищий рівень спільного генетичного ризику спостерігається між ВДР і генералізованим тривожним розладом [5].

Тривожні розлади та сильна депресія виникають під час розвитку, причому тривожні розлади зазвичай починаються у підлітковому та ранньому підлітковому віці, а сильна депресія, як правило, з’являється в підлітковому та ранньому дорослому віці. Стосовно еволюції супутньої патології, дослідження показують, що тривожні розлади зазвичай передують виникненню ВДР. Важливо підкреслити, що наявність супутніх тривожних симптомів і розладів має значення для лікування. Що стосується психічних розладів, наявність значних симптомів тривоги зазвичай передбачає гірші результати, і це добре продемонстровано для депресії. У дослідженні STAR\*D пацієнти з тривожним ВДР частіше мали сильну депресію та більше суїцидальних думок [5]. Це наведено у дослідженні Кесслера та його колег, у якому пацієнти з тривожним ВДР порівняно з пацієнтами з нетривожним ВДР мають більш серйозні рольові порушення та більше суїцидальних намірів [4].

Дані рівня 1 дослідження STAR\*D (лікування циталопрамом) чудово ілюструють вплив супутніх симптомів тривоги на лікування. Порівняно з пацієнтами з нетривожним ВДР ці 53% пацієнти із тривожною депресією мали меншу ймовірність ремісії, а також мали більший тягар побічних ефектів [5]. Інші дані обстеження пацієнтів із ВДР і коморбідними тривожними розладами підтверджують більшу складність у лікуванні пацієнтів із цими супутніми захворюваннями [6]. В статті Грея та його колег розглядається питання про те, чи існує конвергенція результатів, особливо при великій депресії, під час вивчення даних різних структурних і функціональних модальностей нейровізуалізації. Автори повідомляють, що відповідно до того, що ми знаємо про відділи мозку, залучені в обробку емоцій, субгенуальна передня поясна кора, гіпокамп і мигдалеподібне тіло були серед регіонів, які продемонстрували конвергенцію між мультимодальними методами візуалізації [7].

Кендлер та ін. у своєму дослідженні вказують на важливу роль середовища виховання в ризику розвитку великої депресії. Використовуючи унікальний дизайн зі шведської вибірки, аналітична стратегія передбачає порівняння результатів повного братства з високим ризиком і напіврідства з високим ризиком, де принаймні один із братів і сестер виховувався вдома, а один був усиновлений. Результати підтверджують важливість якості середовища виховання, а також наявності депресії у батьків для пом’якшення або підвищення ймовірності розвитку великої депресії. Зі збільшенням віку та щодо сигналів страху та безпеки дорослі, які не відчували тривоги, продемонстрували більший зв’язок між мигдалиною та вентромедіальною префронтальною корою порівняно з дорослими, які відчували тривогу, оскільки сигнали сприймалися як безпечніші [8].

ПТСР може розвинутися після того, як людина зазнала однієї або кількох травматичних подій, таких як сексуальне насильство, війна, серйозне поранення або загроза неминучої смерті. Діагноз може бути поставлений, якщо такі симптоми, як тривожні повторювані спогади, уникнення або притуплення спогадів про подію та підвищене збудження тривають більше місяця після виникнення травматичної події. Симптоми можуть включати тривожні думки, почуття або сни, пов’язані з подіями, психічний або фізичний дистрес через сигнали, пов’язані з травмою, спроби уникнути сигналів, пов’язаних із травмою, зміни в тому, як людина думає та відчуває, а також підвищене збудження [9].

Протягом багатьох років численні дослідження показали, що діагностична конструкція посттравматичного стресового розладу є клінічно значущою для осіб, які зазнали одноразових травм, таких як зґвалтування, фізичні напади, тортури та автомобільні аварії [10]. Однак, також стало зрозуміло, що в клінічних умовах більшість пацієнтів, які шукали лікування, піддавалися різноманітним травматичним подіям протягом свого життя та страждали від різноманітних психологічних проблем, лише деякі з яких охоплюються визначенням ПТСР. До них відносяться дисрегуляція афектів, агресія проти себе та інших, амнезія та дисоціація, соматизація, депресія, недовіра, сором і ненависть до себе. Ці інші проблеми можуть бути або концептуалізовані як супутні захворювання, або як частина спектра проблем, пов’язаних з травмою, які виникають залежно від віку, в якому сталася травма, відносин з агентом, відповідальним за травму, отриманої соціальної підтримки та тривалість травматичного досвіду(ів) [11].

*Діагноз ПТСР характеризується трьома основними елементами:*

* Повторне переживання спогадів про травматичний досвід. Вони, як правило, включають інтенсивні сенсорні та візуальні спогади про подію, яка часто супроводжується надзвичайним фізіологічним і психологічним стресом, а іноді й відчуттям емоційного заціпеніння, під час якого зазвичай немає фізіологічного збудження. Ці нав’язливі спогади можуть виникати спонтанно або можуть бути викликані рядом реальних і символічних подразників [12].
* Уникнення нагадувань про травму, а також емоційного заціпеніння, відстороненості та емоційного притуплення часто співіснують із нав’язливими спогадами. Це пов’язано з нездатністю відчувати радість і задоволення, а також із загальним відходом від участі в житті. З часом ці ознаки можуть стати домінуючими симптомами ПТСР [13].
* Модель підвищеного збудження є третім елементом ПТСР. Це виражається підвищеною пильністю, дратівливістю, проблемами з пам’яттю та концентрацією, розладами сну та перебільшеною реакцією здивування. У більш хронічних формах розладу ця модель гіперзбудження та уникнення може бути домінуючою клінічною ознакою. Підвищене збудження призводить до того, що травмовані люди легко впадають у стрес через несподівані подразники. Їхня схильність знову переживати травматичні спогади ілюструє, як їхнє сприйняття стає надмірно зосередженим на мимовільному пошуку подібності між теперішнім і травматичним минулим. Як наслідок, багато нейтральних переживань переосмислюються як пов’язані з травматичним минулим [14].

Коли у людей розвивається посттравматичний стресовий розлад, повторне непрохане повторне переживання травми у візуальних образах, емоційних станах або кошмарах призводить до постійного повторного впливу жаху травми. На відміну від реальної травми, яка мала початок, середину та кінець, симптоми ПТСР набувають позачасового характеру [15]. Самі травматичні втручання жахають: вони заважають мати справу з минулим, водночас відволікаючи від можливості зосередитися на сьогоденні. Цей непередбачуваний вплив небажаних спогадів про травму зазвичай призводить до різноманітних (зазвичай дезадаптивних) маневрів уникнення, починаючи від уникнення людей або дій, які нагадують їм про травму, до зловживання наркотиками та алкоголем, до емоційної відстороненості від друзів або діяльності, яка раніше були потенційними джерелами розради. Проблеми з увагою та концентрацією заважають їм активно та енергійно займатися навколишнім середовищем. Нескладні дії, такі як читання, розмова та перегляд телевізора, вимагають додаткових зусиль. Ця втрата здатності зосереджуватися, у свою чергу, часто призводить до проблем із прийняттям однієї справи за раз і стає на шляху організації свого життя, щоб повернути його на правильний шлях [16].

* 1. **Антидепресанти як основа лікування тривожно-депресивних розладів**

Антидепресанти призначають у всьому світі для лікування однієї з основних причин інвалідності, депресії та інших станів, таких як панічні розлади, генералізований тривожний розлад і невропатичний біль, які часто вимагають медичного втручання. Проте терапевтичні ефекти антидепресантів можуть проявлятися через кілька днів і часто супроводжуються небажаними побічними ефектами, які можуть призвести до передчасної перерви. Знання механізмів дії сучасних антидепресантів є ключем до вибору більш ефективної терапії для конкретного пацієнта, щоб уникнути небажаних ефектів, а також для розробки більш специфічних і швидкодіючих методів лікування. [17].

Кілька нових антидепресантів було схвалено в Канаді, Сполучених Штатах та інших країнах після публікації рекомендацій CANMAT 2009 року. Левомілнаципран є активним енантіомером рацемічного препарату мілнаціпрану, інгібітора зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну (SNRI). Левомілнаципран має більшу селективність щодо норадреналіну, ніж щодо інгібування зворотного захоплення серотоніну порівняно з іншими SNRIs. Він доступний у формі пролонгованої форми для прийому один раз на день. Немає опублікованих мета-аналізів для левомілнаципрану, але об’єднаний аналіз 5 плацебо-контрольованих РКД (N = 2598) підтвердив його ефективність для відповіді та ремісії [18]. Немає порівняльних досліджень левомілнаципрану з іншими антидепресантами.

Вілазодон є мультимодальним антидепресантом, який діє як інгібітор зворотного захоплення серотоніну та частковий агоніст рецепторів 5-HT1A. Немає опублікованих даних щодо профілактики рецидивів для вілазодону або порівняльних досліджень з іншими антидепресантами. Вілазодон слід приймати разом з їжею, щоб забезпечити адекватне всмоктування, і рекомендовано схему титрування дози (10 мг/добу протягом 7 днів, 20 мг/добу протягом 7 днів, потім 40 мг/добу, якщо необхідно), щоб уникнути несприятливих шлунково-кишкових ефектів [19]. Вортіоксетин, інший мультимодальний антидепресант, діє як інгібітор зворотного захоплення серотоніну, агоніст рецепторів 5-HT1A, частковий агоніст рецепторів 5-HT1B і антагоніст рецепторів 5-HT1D, 5-HT3A та 5-HT7. В одному мета-аналізі (12 РКД, N = 4947) вортіоксетин перевершував плацебо за стандартизованою середньою різницею та співвідношенням шансів для відповіді та ремісії [20]. Вортіоксетин також має позитивний вплив на нейропсихологічну продуктивність у кількох когнітивних сферах у пацієнтів із ВДР [21].

Процес вибору антидепресанту має включати як досвід лікаря, так і сприйняття та переваги пацієнта. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), SNRIs, агомелатин, бупропіон і міртазапін залишаються рекомендаціями першої лінії для фармакотерапії ВДР. Вортіоксетин також є рекомендацією першої лінії. Рекомендовані препарати другого ряду включають ТЦА, кветіапін і тразодон (через більший тягар побічних ефектів), моклобемід і селегілін (можливі серйозні лікарські взаємодії), левомілнаципран (відсутність порівняльних даних і даних щодо профілактики рецидивів) і вілазодон (відсутність порівняльних даних і даних про профілактику рецидивів). Рекомендації третьої лінії включають інгібітори МАО (через більший тягар побічних ефектів і потенційну серйозну взаємодію з ліками та дієтою) і ребоксетин (нижча ефективність).

На вибір антидепресанту першої лінії впливає багато клінічних ознак і характеристик препарату. Абсолютних показників немає, а відносні відмінності між препаратами невеликі. Тому підібраний антидепресант передбачає індивідуальну оцінку потреб кожного пацієнта [22].

Мета-аналіз ліків, які використовуються для лікування симптомів, пов’язаних із посттравматичним стресовим розладом, вказує на ефективну фармакотерапію, включаючи селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), такі як пароксетин, сертралін, флуоксетин та інші засоби. Для симптомів, пов’язаних із посттравматичним стресовим розладом, препарати СІЗЗС вважаються першою лінією лікування [23].

Ефективність психіатричних препаратів неоптимальна; однак, оскільки розробка нових антипсихотичних засобів і антидепресантів відбувається повільно, надзвичайно важливо використовувати доступні на даний момент ліки якомога ефективніше. Важливим аспектом ефективного використання є персоналізація дози, оскільки через міжіндивідуальні відмінності в метаболізмі ліків доза, необхідна для досягнення оптимальних рівнів антидепресантів і нейролептиків у крові, суттєво різниться між пацієнтами [24].

Нещодавно опубліковані мета-аналізи [25, 26], зосереджені на кривих доза-відповідь для антипсихотичних засобів і антидепресантів, підтвердили твердження, що відповідне дозування є важливим для максимізації ефективності та переносимості цих препаратів. Крім того, згідно з нещодавно опублікованими даними про більш ніж 5000 пацієнтів [27-29], які отримували есциталопраму оксалат, 10 мг/день, сертраліну гідрохлорид, 100 мг/день, рисперидон, 4 мг/день, або арипіпразол, 20 мг/день, більше ніж у однієї третини пацієнтів рівень препарату в крові виходить за межі вікна терапевтичної концентрації, визначеного для цих препаратів. Таким чином, хоча ці добові дози добре підходять для середнього пацієнта, існує очевидна потреба персоналізувати дозу та максимізувати відповідь на лікування за межами популяційного дозування.

Більшість антипсихотичних препаратів і антидепресантів метаболізуються поліморфними ферментами CYP2C19 і CYP2D6, і їхня здатність визначається генетично [30-31]. По-перше, нормальні метаболізатори (категорія NM) мають нормальну ферментативну здатність і несуть гомозиготні алелі дикого типу (Wt); вони також можуть нести інші генотипи, якщо ферментативна здатність істотно не відрізняється від носіїв Wt/Wt. По-друге, CYP2C19/CYP2D6 визначені генотипом повільні метаболізатори (категорія PM) несуть гомозиготні алелі втрати функції та не мають активного ферменту. По-третє, CYP2C19/CYP2D6 проміжні метаболізатори (категорія IM) мають генотипи, пов’язані зі значно зниженою, але не скасованою ферментативною здатністю. Нарешті, ультрашвидкі метаболізатори (категорія UM) із визначеним генотипом CYP2C19/CYP2D6 мають генотипи, пов’язані з вищою за норму ферментативною здатністю. Усі ці фенотипи присутні у значній кількості в усьому світі [32] (табл. 1.1).

|  |  |
| --- | --- |
| Фенотип на основі генотипу за категорією метаболізму | Популяція % |
| Європейці | Африканці | Азіати(схід) | Азіати(південь) | Американці |
| CYP2D6 |
| PM | 3.3 | 3.3 | 14.2 | 11.8 | 1.1 |
| IM | 21.7 | 21.2 | 45.8 | 35.8 | 16.0 |
| PM+IM | 25.0 | 24.6 | 60.1 | 47.6 | 17.1 |
| NM | 43.4 | 42.5 | 38.1 | 36.4 | 62.8 |
| UM | 31.6 | 32.9 | 1.8 | 16.0 | 20.1 |
| CYP2C19 |
| PM | 6.2 | 2.8 | 0.7 | 2.1 | 3.8 |
| IM | 2.6 | 24.5 | 48.6 | 10.0 | 2.6 |
| PM+IM | 8.8 | 27.3 | 49.3 | 12.2 | 6.4 |
| NM | 88.1 | 64.7 | 49.6 | 85.9 | 91.4 |
| UM | 3.2 | 8.0 | 1.2 | 1.9 | 2.2 |

*Табл.1.1. Частота алелів варіантних генів CYP2C19 і CYP2D6 серед різних популяцій у всьому світі*

*Скорочення: IM, проміжні метаболізатори; NM, нормальні метаболізатори; PM, повільні метаболізатори; UM, ультрашвидкі метаболізатори.*

Добре відтворені клінічні результати вказують на те, що пацієнти в категоріях PM та IM демонструють значне збільшення впливу та побічних реакцій певних психотропних препаратів [33, 34], тоді як пацієнти в категорії UM найчастіше мають нижчі рівні реакція завдяки швидшому метаболізму ліків [35, 36]. Крім того, нещодавні дослідження показали, що люди в категоріях PM і UM більш схильні до неефективності лікування рисперидоном і есциталопрамом, що кількісно оцінюється як збільшення захворюваності переходу на альтернативний антипсихотичний/антидепресант протягом 1 року. Рекомендовані та максимальні добові дози спочатку розроблені відповідно до середньої популяції, зваженої за генотипом. Таким чином, офіційні рекомендації щодо дозування психіатричних препаратів зазвичай не визнають клінічної значущості категорій метаболізаторів CYP2C19/CYP2D6 і не розрізняють між ними. Однак дослідники помітили, що добові дози есциталопраму, сертраліну, рисперидону та арипіпразолу, призначені лише на підставі клінічних спостережень, були нижчими в осіб у PM порівняно з категоріями NM і що спостережувані зниження дози були недостатніми для повного досягнення результату, щоб компенсувати підвищений вплив препарату. У рідкісних випадках, як і при лікуванні арипіпразолом, відповідні джерела, такі як US Food and Drug Administration, European Medicines Agency, CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium) і DPWG (Dutch Pharmacogenetics Working Group), рекомендують зменшити дозу для пацієнтів у категорії CYP2D6 PM; однак ці джерела пропонують суперечливу інформацію щодо величини коригування дози. Насправді більшість рекомендацій базуються на недостатніх дослідженнях, а доступних даних недостатньо, щоб дозволити з достатньою точністю оцінити різницю в експозиції препарату між категоріями метаболізаторів [37].

Пацієнтам із швидким або надшвидким метаболізмом CYP2C19 настанова Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium рекомендує розпочинати терапію з рекомендованої початкової дози та розглянути альтернативні ліки, які не метаболізуються CYP2C19, якщо пацієнт не реагує на рекомендовану підтримуючу дозу. До 10% людей мають низький рівень метаболізму CYP2C19 і можуть не переносити сертралін, що може призвести до зміни препарату на пароксетин або флуоксетин. З іншого боку, як пароксетин, так і флуоксетин метаболізуються ферментом CYP2D6, який також є предметом великої мінливості між людьми [32]. Таким чином, рекомендації щодо впровадження клінічної фармакогенетики можуть допомогти вибрати відповідний СІЗЗС відповідно до успадкованого метаболізму ліків (фармакогенетика) пацієнта [38]. Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що люди, які страждають від депресії та тривоги, одужували швидше, коли їхні ліки були оптимізовані за допомогою фармакогенетичного тестування Pillcheck [39].

* 1. **Небажані реакції на антидепресанти**

Можливі побічні ефекти антидепресантів можуть включати нудоту, блювання або діарею, головний біль, сонливість, сухість у роті, безсоння, нервозність, збудження або неспокій, запаморочення та сексуальні проблеми. Крім того, селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну не слід різко припиняти після тривалої терапії. [17].

Ксеростомія визначається як суб'єктивна скарга на сухість у роті. Ксеростомія вражає понад 30% пацієнтів старше 65 років [40]. Логічно можна припустити, що у пацієнтів, які повідомляють про ксеростомію, спостерігатиметься зниження виділення слини, але в багатьох випадках пацієнти не мають об’єктивних ознак гіпосалівації. Ксеростомія є кінцевим результатом різних причин і може завдати шкоди ротовій порожнині. Гіпосалівація є несуб'єктивним станом і в більшості випадків супроводжується ксеростомією. Середня швидкість виділення слини в умовах стимуляції становить 1,5-2,0 мл/хв і 0,3-0,4 мл/хв в умовах без стимуляції. Гіпосалівація визначається як стимульована та нестимульована швидкість потоку слини нижче 0,5 та 0,1 мл/хв відповідно [41]. Окрім дискомфорту для пацієнта, гіпосалівація, ймовірно, впливає на мікробіом ротової порожнини та підвищує ймовірність карієсу зубів, грибкових і бактеріальних інфекцій, а також уражень порожнини рота [42]. Пацієнти з гіпосалівацією відчувають розлади смаку та виявляють труднощі при жуванні та ковтанні.

Слина буферизує органічні кислоти, що утворюються зубним нальотом, і підтримує ремінералізуюче середовище в ротовій порожнині для збереження зубів. Тому вважається, що зниження швидкості виділення слини підвищує ризик карієсу. Пацієнти з сухістю в роті часто намагаються полегшити свої симптоми, смоктаючи солодкі кондитерські вироби, жуючи гумку, що містить цукор, або вживаючи карієсогенні та кислі напої. Усе це може ще більше збільшити ризик демінералізації поверхні зуба та карієсу [43].

Антидепресанти, такі як інгібітори моноаміноксидази (МАО) і трициклічні антидепресанти (ТЦА), можуть призвести до посилення серотонінергічних або норадренергічних ефектів. ТЦА також можуть спричиняти пригнічення холінергічних, гістамінових та α1-адренергічних рецепторів, що призводить до ксеростомії. Дослідження, яке досліджує вплив кількох антидепресантів, виявило, що ТЦА можуть призвести до значного зниження швидкості виділення слини. Крім того, ці препарати можуть спричиняти зниження концентрації натрію в слині та підвищення концентрації калію. Ці ефекти є прямим наслідком інгібування мускаринових рецепторів. Навпаки, препарати класу СІЗЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) не впливали на ці параметри. Інше дослідження, в якому розглядалося вплив ТЦА дотієпіну на пацієнтів без депресії, підтвердило, що цей препарат може зменшити стимульовану швидкість виділення слини в привушній залозі [44]. Додатковим фактором, який варто враховувати при застосуванні ТСА, є відмінності у відповідях, пов’язані зі статтю. Було припущено, що у жінок може бути нижчий рівень синтезу серотоніну в мозку, і, як наслідок, вони можуть бути більш чутливими, ніж чоловіки, до депресивного впливу виснаження триптофану [45].

Коли пацієнт починає приймати антидепресант, важливо поінформувати його про потенційний ризик розвитку сухості в роті та його можливі побічні ефекти. Therapeutic Guidelines: Oral and Dental рекомендує пацієнтам перед лікуванням пройти стоматологічний огляд з наступним лікуванням будь-якого активного захворювання зубів. Необхідно провести інструктаж щодо гігієни ротової порожнини (і гігієни зубних протезів, якщо використовуються зубні протези). Обстеження для оцінки стану порожнини рота та зубів слід проводити кожні 3–6 місяців [46].

Рекомендуються терапевтичні та профілактичні стратегії для лікування наслідків сухості в роті та зубах. Лікування зубів передбачає використання продуктів, які сприяють ремінералізації зубів як засіб профілактики карієсу. Це може включати місцеве застосування фтору в стоматологічній хірургії або використання ополіскувачів із фтором або високоміцної зубної пасти з фтором. Для ремінералізації також рекомендується використання крему з казеїновим фосфопептидом і аморфним фосфатом кальцію (CPP-ACP). Як для високоміцної зубної пасти з вмістом фтору, так і для крему CPP-ACP після нанесення на зуби рекомендується стратегія «плювати, не полоскати».

При лікуванні сухості в роті можна використовувати пероральні змащувальні гелі або штучну слину для тимчасового полегшення симптомів. Жування жувальної гумки без цукру або жувальної гумки CPP-ACP може бути корисним для стимуляції виділення слини. Therapeutic Guidelines: Oral and Dental6 містить практичні поради для пацієнтів із сухістю в роті та радить пацієнтам уникати кислих напоїв, таких як вино, фруктові соки, безалкогольні та спортивні напої. Їм слід обмежити споживання цукру та уникати солодких закусок, щоб зменшити ймовірність демінералізації та карієсу. Для полегшення симптомів рекомендується використовувати рідину для полоскання рота на основі бікарбонату після пробудження та в будь-який час протягом дня [47].

* 1. **Персоналізовані аспекти застосування антидепресантів**

З роками спостерігалося збільшення вживання антидепресантів. Наприклад, впровадження СІЗЗС наприкінці 1980-х років призвело до збільшення призначення антидепресантів, яке подвоїлося за 10 років у західних країнах. Також спостерігалося збільшення тривалості періоду призначення, що підвищувало ризик побічних ефектів у пацієнтів; це часто призводить до підвищення рівня смертності, особливо у літніх пацієнтів. Використання антидепресантів при психічних захворюваннях часто обговорюється (тобто люди або за, або проти). Однак їх використання для лікування захворювань, не пов’язаних із психічним здоров’ям, також набуло широкого поширення, навіть без рекомендацій чи доказів їх доцільності в таких умовах. Таким чином, розуміння частоти призначення та моделей антидепресантів є важливим для зменшення особистого та економічного тягаря, пов’язаного з непотрібним використанням ліків.

Основне занепокоєння викликає те, що деякі пацієнти можуть не так ефективно реагувати на ліки, але мати побічні ефекти. При різних типах ВДГ лише 30% пацієнтів досягають повної ремісії та продовжують прийом препаратів. Це підняло заклик до кращого використання антидепресантів, з наголосом на пошуку прогностичних реакцій і зменшенні використання людьми з ситуативними та особистісними проблемами. Реакція на препарат залежить від кількох факторів, включаючи гетерогенність захворювання, а також генетичні та екологічні фактори. Докази вказують на те, що генетичні фактори відіграють важливу роль у визначенні відмінностей у відповіді на антидепресанти та побічні ефекти [48].

Сучасні практичні рекомендації рекомендують призначати антидепресанти на основі або клінічних характеристик (таких як профіль побічних ефектів, попередня історія відповіді) або неклінічних факторів (таких як переваги пацієнта або постачальника, вартість, наявність у списку затверджених страховиком препаратів). Це незважаючи на відсутність будь-яких клінічних доказів того, що такі клінічні або неклінічні фактори можуть керувати призначенням антидепресантів. Клінічні фактори, такі як тяжкість симптомів депресії на початковому етапі, початок ВДР у віці до 18 років, стійкість основного депресивного епізоду більше 2 років або наявність безсоння до початку лікування, не пом’якшували результати у звітах, у яких порівнювали монотерапію СІЗЗС із комбінацією антидепресантів. Подібним чином, загально прийняті клінічні підтипи депресії, які визначаються наявністю атипових, меланхолійних або тривожних ознак, не змогли передбачити жодної суттєвої різниці між доступними на даний момент антидепресантами. Це узгоджується з нездатністю знайти будь-які суттєві відмінності в прямих випробуваннях антидепресантів у межах або між різними класами. Таким чином, поточна клінічна практика продовжує бути процесом проб і помилок, що вимагає багаторазових випробувань лікування для досягнення адекватного симптоматичного контролю у більшості пацієнтів.

Не дивно, що більшість пацієнтів приймають неефективні ліки занадто довго, змінюють лікування занадто рано або просто припиняють лікування. Таким чином, існує нагальна потреба в персоналізації лікування антидепресантами шляхом максимізації ймовірності покращення та мінімізації ризику побічних ефектів. Великі випробування спільноти, такі як дослідження Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression (STAR\*D), показали, що менше третини пацієнтів адекватно реагують на початкове випробування антидепресантів. Фактично, понад 35% пацієнтів з депресією не реагують на два або більше адекватних курсів антидепресантів, тобто у них резистентна до лікування депресія (TRD). Ці пацієнти відчувають стійкість симптомів депресії протягом тривалого періоду часу та піддаються негативним наслідкам неефективних ліків. Крім того, пацієнти з TRD повідомляють про вищі показники суїцидальності та нижчу якість життя порівняно з пацієнтами з депресією, які реагують на лікування. Усі доступні на даний момент і зазвичай призначені антидепресанти спрямовані на нейротрансмісію моноамінів. Таким чином, існує нагальна потреба в ідентифікації антидепресантів з новими немоноамінергічними механізмами дії.  Нові антидепресанти, які спрямовані проти патофізіологічних механізмів, пропонують потенціал для персоналізованої медицини для пацієнтів із ВДР [49].

Нещодавні досягнення фармакогенетики, дослідження того, як генетичний склад людини впливає на реакцію на ліки, виявили генетичні дані, які сприяють знанням про відмінності у реакціях на ліки між людьми. Наступним кроком є переведення результатів у більш персоналізоване лікування [50]. Деякі з ідентифікованих генетичних варіацій мають значні наслідки та дуже точні для прогнозування реакції на ліки. Ці «фармакогеномні маркери» є кандидатами на визначення того, яким пацієнтам буде корисний певний препарат. Психотропні препарати, як правило, є першою лінією лікування важких психічних розладів, наприклад, антидепресанти, антипсихотики та стабілізатори настрою. Змінна реакція на ліки залишається критичною проблемою в психіатричній допомозі, і лише 50%-60% пацієнтів, які отримували лікування, демонструють повну або адекватну відповідь на психотропну терапію, навіть лікування розладів може бути відстежено протягом багатьох років. Вибір відповідної дози часто є складним і зазвичай вимагає тривалих періодів оцінки стану пацієнта та титрування препарату.

Крім того, у великої кількості пацієнтів розвиваються спричинені ліками побічні ефекти та навіть побічні реакції на ліки, більшості з яких потенційно можна уникнути, якщо лікарі мають знання фармакогеноміки та призначають відповідні ліки і дозування на основі генетичного та/або геномного профілю пацієнта. Початкові фармакогенетичні дослідження психотропних препаратів дали оптимізм щодо потенціалу тестів щодо безпеки та ефективності. Понад 20 років фармакогенетичне дослідження лікування антидепресантами було джерелом надії та розчарування дослідників. Багато досліджень пов’язували специфічні генетичні поліморфізми з ефективністю антидепресантів лише для того, щоб зіткнутися з труднощами з реплікацією та підтвердженням у майбутніх дослідженнях. Дослідження оцінюють, що від 42% до 50% відповіді на антидепресанти можна віднести до генетичних факторів. Це додатковий ефект загальних генетичних поліморфізмів у всьому геномі людини. Генетичні поліморфізми, такі як однонуклеотидні поліморфізми (SNP), є найпоширенішою формою генної варіації в геномі людини і можуть служити спадковими орієнтирами для генетичного різноманіття та структури популяції [51].

Застосування знань про те, як генетика та епігенетика сприяють міжіндивідуальній мінливості, стало багато обіцяючим шляхом для розвитку персоналізованої медицини [52]. Фармакогенетичний скринінг перед лікуванням антидепресантами незабаром може стати прагматичним. Фармакотерапія антидепресантами все ще дуже примітивна; 1 із 3 пацієнтів не одужує повністю навіть після кількох випробувань лікування. Генетичні фактори та клінічні характеристики сприяють несприятливому результату лікування. Велика кількість генів, імовірно, впливає на токсичність і реакцію окремого препарату на антидепресант [51].

Нещодавнє дослідження було зосереджено на визначенні впливу генотипу CYP2D6 на тривалість госпіталізації пацієнтів, які отримували лікування від ВДР, і виявило, що перебування в стаціонарі було значно довшим у метаболізаторів з дефіцитом CYP2D6 порівняно з функціональними або надфункціональними метаболізаторами [53]. Поліморфізм генів сімейства CYP450 та їх вплив на медикаментозне лікування були першими об’єктами фармакогенетичних досліджень. Зокрема, CYP2D6 і CYP2C19 беруть безпосередню участь у виробництві ферментів, що метаболізують ліки, для обробки ксенобіотиків, включаючи психотропні препарати. За результатами цих досліджень Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) видало інструкції щодо маркування понад 20 психотропних препаратів із рекомендаціями та застереженнями щодо їх застосування. Препарати включають СІЗЗС і ТЦА. Доказові клінічні рекомендації можна знайти в базі даних PharmGKB. Фенотипи, що є наслідком цієї генетичної мінливості, можна розділити на чотири групи: хворі зі слабким метаболізмом зі зниженою ферментативною функцією, проміжні метаболізатори, які несуть два частково дефектних алелі або один дефектний алель, екстенсивні метаболізатори з нормальною функцією та ультрашвидкі метаболізатори з підвищеною ферментативною активністю.

Існує понад 100 відомих алельних варіацій CYP2D6 і варіацій кількості копій із делеціями, дуплікаціями та множеннями [54]. CYP2C19 також є високополіморфним із понад 30 відомими алельними варіаціями [55]. Люди зі слабким метаболізмом, швидше за все, відчуватимуть сильніші побічні ефекти, тоді як люди з надшвидким метаболізмом, ймовірно, матимуть гірші результати лікування антидепресантами [56]. Генотипування цих поліморфізмів виправдано в клінічній практиці з метою оптимізації дозування препарату для ефективності та запобігання побічним ефектам. Однак багато факторів ускладнюють рекомендації, включаючи комплаєнс пацієнта, умови навколишнього середовища та супутні захворювання [57].

Крім того, пацієнт, який є носієм одного поліморфізму, що впливає на реакцію на лікування антидепресантами, також може мати інші. Інший ген, який, ймовірно, впливає на реакцію на лікування антидепресантами, кодує АТФ-зв’язувальну касету, підродина B (MDR/TAP), член 1 P-глікопротеїну (ABCB1). Це транспортний білок лікарського засобу, який відіграє роль у відтоку через гематоенцефалічний бар’єр, оскільки він експресується в просвітному шарі ендотеліальних клітин капілярів мозку. ABCB1 впливає на концентрацію в мозку антидепресантів, які є субстратами Р-глікопротеїну, до яких належать циталопрам, венлафаксин, дезипрамін, пароксетин та амітриптилін. Міртазапін, бупропіон і флуоксетин не є субстратами і можуть служити альтернативними психотропними засобами. Недавній мета-аналіз 16 фармакогенетичних досліджень прийшов до висновку, що два SNP – rs2032583 і rs2235015 суттєво пов’язані з результатом лікування антидепресантами для стаціонарних пацієнтів із депресією при лікуванні антидепресантами, які є субстратами Р-глікопротеїну [58]. Алель С rs2032583 і алель Т rs2235015 гена ABCB1 призводять до кращих показників ремісії [59].

Пацієнтам із несприятливим поліморфізмом може бути корисно збільшити дози антидепресантів або перейти на ліки, які не є субстратами для Р-глікопротеїну. Пацієнти, стаціонарне лікування яких здійснюється за генотипом ABCB1, можуть мати вищі показники ремісії [60]. Таким чином, генотипування ABCB1 багатообіцяюче для майбутніх клінічних рекомендацій щодо антидепресантів. FKBP5 і гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь Ген 5 зв'язуючого білка FK506 (FKBP5) кодує білок, який регулює чутливість глюкокортикоїдних рецепторів. Крім того, він функціонує у багатьох внутрішньоклітинних молекулярних шляхах, які можуть бути залучені до кількох неврологічних патологій та антидепресивної активності, включаючи регуляцію Act [61]. Коли цей білок зв’язується з глюкокортикоїдним рецепторним комплексом, споріднення кортизолу знижується, що впливає на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь. У циклі зворотного зв’язку експресія FKBP5 індукується активацією глюкокортикоїдного рецептора. Неефективний механізм негативного зворотного зв'язку призводить до тривалої активації стресової реакції.

Таким чином, поліморфізм цього гена може порушити гормональну реакцію на стрес, важливу для розуміння впливу навколишнього середовища на психіатричні захворювання. Певні поліморфізми гена FKBP5 пов’язані з покращеною відповіддю на антидепресанти, незалежно від використовуваного антидепресанта. Успішна реакція на лікування антидепресантами була безпосередньо пов’язана зі зниженням експресії мРНК лейкоцитів FKBP5 [62]. Чотири SNP у цьому гені були визначені як потенційні кандидати для фармакогенетики: rs1360780, rs3800373, rs4713916 і rs352428 [56]. Поліморфізм rs352428 погіршує відповідь на лікування антидепресантами у європеоїдів [63]. Цікаво, що поліморфізми rs1360780 і rs3800373 виявили асоціацію з покращенням результатів лікування антидепресантами в кавказьких популяціях у мета-аналізі, але не було значного зв’язку в азіатській популяції, хоча частота цих алелів подібна в обох популяціях [64].

Нейротрофічний фактор головного мозку (BDNF) є частиною сімейства факторів росту нервів, індукується кортикальними нейронами та необхідний для виживання нейронів смугастого тіла. Він бере участь у нейрозахисті та пластичності, а також відіграє роль у зворотному розвитку атрофії гіпокампу під час лікування антидепресантами. Існує зниження рівня BDNF у сироватці крові та лейкоцитах у пацієнтів з депресією, яке може бути скасовано успішним лікуванням [62].

Кілька досліджень продемонстрували значний зв’язок із поліморфізмом і реакцією на антидепресанти. Азіати, які є носіями поліморфізму Val66Met, мають кращий рівень відповіді та ремісії на лікування СІЗЗС; однак ця асоціація не була виявлена в кавказькій популяції [65]. Інше дослідження європеоїдної популяції показало значний зв’язок із генотипом Val/Val та відповіддю на СІЗЗС, у той час як у носіїв алеля Met була більш висока шестимісячна ремісія при лікуванні інгібітором зворотного захоплення серотоніну-норадреналіну (SNRI) або трициклічними антидепресантами [66].

Нещодавній мета-аналіз досліджень, що включають поліморфізм гена та лікування антидепресантами при великій депресії, виявив значний зв’язок rs7997012 G>A та rs6313 T>C із хорошою відповіддю на лікування СІЗЗС або СІЗЗС у європеоїдних, але жодного істотного зв’язку в азіатів [67]. Обидва поліморфізми досить поширені у європеоїдів з частотою 35,6% для rs7997012 і 54,3% для rs6313; вони трохи рідше зустрічаються в азіатів з частотою 21,9% і 48,9% відповідно. Це становить великий інтерес для фармакогенетики антидепресантів, оскільки багато з найбільш часто призначаємих антидепресантів, СІЗЗС, порушують цей механізм. Один поліморфізм, зокрема 5-HTTLPR, розташований у промоторній ділянці гена та зустрічається як довгий або короткий алель (L або S) завдяки вставці/делеції 44 пари основ.

У переважній більшості досліджень фармакогенетики антидепресантів у інших популяціях, окрім європеоїдної та азіатської, мало. Однак існує достатньо доказів, що демонструють етнічну варіабельність фенотипів реакції на антидепресанти з носіями ідентичних поліморфізмів у розглянутих генах. Можна зробити висновок, що ці докази вказують на полігенний вплив із можливим порушенням рівноваги зв’язків, що впливає на результати лікування. Потенціал фармакогенетики для покращення результатів лікування психіатричних захворювань, безсумнівно, величезний. Більша зосередженість на конкретних популяційних результатах може спростити завдання, які залишаються на місцях. Шлях до персоналізованої медицини для всіх етнічних груп вимагатиме вдосконалення здатності розшифровувати дані про генотип і послідовність, які враховують генетичну структуру предків, складні гаплотипи, взаємодію між генами та рідкісні варіанти для виявлення та реплікації нових фармакогенетичних локусів загалом і в антидепресантних препаратах [51].

* 1. **Роль фармацевтичної опіки в мінімізації побічних стоматологічних проявів при застосуванні антидепресантів**

Фармацевтична опіка – це відповідальне забезпечення медикаментозної терапії з метою досягнення певних результатів і покращення якості життя пацієнта.  Основні обов’язки фармацевтів визначені в результаті тривалих досліджень: переконатися, що всі ліки є відповідними, ефективними та безпечними для конкретного пацієнта, і ідентифікувати, вирішувати та запобігати різноманітним лікарським пов'язаним проблемам.  Фармацевти можуть відігравати важливу роль у первинній медичній допомозі для пацієнтів, які страждають на депресію, надаючи поради, рекомендації, консультації щодо ліків, спостерігаючи за пацієнтами щодо проблем, пов’язаних з ліками, та оцінюючи прихильність пацієнтів на основі їхніх навичок і знань про препарати.

Обов’язки фармацевта в процесі надання фармацевтичної допомоги полягають у: зборі конкретної інформації щодо демографічних даних пацієнта, історії хвороби, медикаментозної терапії (поточна терапія, доза, терапевтичний режим, алергії, щеплення, попередня медикаментозна терапія), поточна скарги;  аналіз зібраної інформації з метою виявлення проблем, пов’язаних з ліками, для оцінки того, чи всі ліки є ефективними та безпечними для пацієнта, а також дотримання пацієнтом режиму лікування [68].

##### Концепції та цілі наданої фармацевтичної допомоги можуть ґрунтуватися на типі візиту пацієнта: первинному чи подальшому. Надання детальних інструкцій щодо фармакотерапії фармацевтом, що надає послуги, має вирішальне значення. Фармацевтична опіка включає пояснення терапевтичної схеми, механізму дії антидепресанту, уникнення складних медичних слів, роз’яснення, що початок дії призначеного антидепресанту зазвичай настає через 10–20 днів (або довше: 4–6 тижнів) і ненобхідна безперервна терапія (2–6 місяців) залежно від тяжкості захворювання. Початкова доза нижча, її поступово збільшують. Пацієнт повинен дотримуватися терапевтичної схеми до тих пір, поки вона призначена, усвідомлюючи відсутність ризику звикання. Терапію не можна припиняти раптово – потрібен період 2-3 тижні. Навіть якщо симптоми зникають, терапію необхідно продовжувати і не припиняти без рекомендації лікаря через ризик розвитку синдрому відміни (дратівливість, головний біль, безсоння, серцебиття, пітливість та інші, що тривають кілька днів). За кожним пацієнтом з депресією необхідно проводити регулярне спостереження, щоб вчасно виявити суїцидальні думки. Симптоми депресії оцінюються щотижня або через тиждень. Таким чином, фармацевт повинен нагадувати пацієнту про необхідність регулярно консультуватися з лікарем.

Важливим елементом фармацевтичної опіки є так звана перевірка ліків, спрямована на оптимізацію використання ліків і покращення результатів для здоров’я [69].

Ідентифікація та попередження реальних і потенційних побічних ефектів антидепресантів є одним із головних завдань фармацевтів у процесі надання послуг. Пацієнта, який страждає на депресію, необхідно ознайомити з можливими побічними реакціями, пов'язаними з терапією антидепресантами. Найбільш частими побічними реакціями є сухість у роті, тахікардія, тремор, блювання, седація, збільшення маси тіла, аритмії, безсоння, шкірні реакції – фотосенсибілізація, зниження статевих функцій тощо. Деякі з них є дозозалежними та зменшуються з часом. Споживання тютюну може вплинути на ефект антидепресантів – є кілька досліджень, які свідчать про зниження концентрації флувоксаміну, дулоксетину, міртазапіну та тразодону в плазмі крові у курців порівняно з некурцями [70].

Під час терапії антидепресантами також протипоказано вживання алкоголю. Фармацевт повинен пояснити, що антидепресанти можуть викликати сонливість і порушення концентрації, а отже, впливати на здатність керувати автомобілем і працювати з механізмами. Про появу або посилення суїцидальних думок можна повідомляти на початку терапії антидепресантами, але це не може бути причиною для переривання терапії – пацієнту та особам, які за ним доглядають, слід порадити звернутися до свого психіатра або в центр невідкладної допомоги для отримання додаткової інформації.

Інформацію щодо симптомів серотонінового синдрому та їх профілактики та розпізнавання повинен надавати фармацевт-консультант. Симптоми серотонінового синдрому (гіперрефлексія, тремор, запаморочення, парасимпатичні реакції, сплутаність свідомості тощо) можуть бути результатом одночасного прийому агоністів серотоніну та серотонінергічних лікарських засобів [71].

Інші побічні ефекти від прийому антидепресантів, які може виявити фармацевт, це: недостатня ефективність призначених ліків, занадто висока або занадто низька доза, взаємодія між ліками, харчовими добавками або лікарськими засобами і низький рівень прихильності [72].  Фармацевт може дати практичні поради щодо подолання побічних реакцій, про які повідомлялося в результаті лікування антидепресантами.

**При такому побічному ефекті як сухість у роті, фармацевт може порекомендувати застосування штучної слини, гумки без цукру, таблеток вітаміну С (короткочасне використання для запобігання ерозії зубів).**

Дані літератури показують, що 56% пацієнтів, які приймають антидепресанти, не дотримуються призначеної терапії з різних причин, таких як переконання пацієнтів, побічні ефекти або вартість [73].  Пацієнт повинен бути переконаний, що хвороба виліковна, терапія базується на тяжкості захворювання, і лише суворе дотримання, психотерапія, проведена фахівцем, і підтримка рідних і друзів можуть призвести до покращення та повного одужання. Оцінка рівня прихильності може бути зроблена під час регулярних візитів до пацієнта на підставі кількості виданих упаковок та кількості виконаних призначень, після бесіди з пацієнтом щодо його ставлення до терапії та терапевтичного плану. Дослідження показало, що пацієнти пропонують кілька аптечних послуг, щоб покращити прихильність до антидепресантів, наприклад: електронний лист із нагадуванням перед кожною поправкою або навчальну сесію в невеликій групі [74].

Дослідження дійшли висновку, що роль фармацевтів є вирішальною для підвищення рівня прихильності до антидепресантів.  Систематичний огляд виявив, що втручання фармацевтів можуть бути ефективними для підвищення рівня прихильності до антидепресантів на 15–27%.  Індивідуальний план може бути оптимізований на основі повідомлених побічних реакцій на ліки, щоб підвищити рівень прихильності – наприклад, приймати ліки ввечері, щоб уникнути седації протягом дня, або приймати ліки вранці, щоб запобігти безсонню [75].

* 1. **Мінімізація ризиків взаємодії препаратів, які використовує стоматолог і антидепресантів**

Взаємодія лікарських засобів – це зміна ефективності та безпечності лікарського засобу при одночасному або послідовному його застосуванні з іншим лікарським засобом або ксенобіотиком, їжею, алкоголем, курінням тощо. За механізмом виникнення виділяють фармацевтичну, фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію лікарських засобів [76].

В табл.1.2 наведено найбільш часті взаємодії лікарських засобів, що застосовуються в стоматології, та антидепресантів. Серед фармакодинамічних взаємодій необхідно виділити транзиторне потенціювання симпатоміметичної активності, яке виникає при застосуванні вазоконстрикторів у пацієнтів, які приймають ТЦА. Це може спричинити значне підвищення артеріального та центрального венозного тиску, уповільнення серцевої провідності, серйозне пригнічення дихання, аритмію, кардіотоксичність, смерть. При поєднанні з мапротиліном вазоконстриктор спричиняє підвищення середнього артеріального та центрального венозного тиску за рахунок адреналіну і особливо альфа-метилнорадреналіну [77].

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Лікарські засоби, які застосовуються в стоматології | Антидепре-санти | Механізм взаємодії | Наслідки взаємодії  |
| Вазоконстриктори | ТЦА | Транзиторне потенціювання симпатоміметичної активності | Значне підвищення артеріального та центрального венозного тискуУповільнення серцевої провідностіСерйозне пригнічення дихання, аритмії, кардіотоксичність, смерть |
| Вазоконстриктори | Бупропіон |  | Серйозна гіпертензивна реакція |
| Вазоконстриктори | Мапротилін |  | Підвищення середнього артеріального та центрального венозного тиску за рахунок адреналіну і особливо альфа-метилнорадреналіну |
| Вазоконстриктори | Інгібітори моноаміно-оксидази | Посилення симпатоміметичної дії вазоконстрикторів | Артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, порушення мозкового кровообігу |
| Ацетилсаліцилова кислота | СІЗЗС | Зменшення серотонінових рецепторів на поверхні тромбоцитів, зниження зв’язування тромбоцитів і секреції тромбоцитів у відповідь на колаген, блокада мобілізації кальцію в тромбоцитах | Підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч |
| Нестероїдні протизапальні лікарські засоби | СІЗЗС | Зменшення рецепторів серотоніну на поверхні тромбоцитів, блокування зворотного захоплення серотоніну в тромбоцитах, зниження агрегації тромбоцитів і активності тромбоцитів | Різко (у 3-12 разів) підвищений ризик шлунково-кишкових кровотеч |
| Макролідні антибіотики (еритроміцин, кларитроміцин) | ТЦАСІЗЗС | Підвищення рівня антидепресантів у сироватці крові через пригнічення метаболізму в печінці | Підвищена ймовірність побічних ефектів, можлива токсичність антидепресантів |
| Лідокаїн | СІЗЗС | Порушення метаболізму лідокаїну | Підвищення концентрації в крові та токсичності лідокаїну.  |

*Таблиця 1.2. Взаємодія лікарських засобів, які застосовуються в стоматології, та антидепресантів* [77]

Пацієнтам перед початком прийому антидепресантів рекомендують пройти стоматологічне обстеження з подальшим лікуванням будь-якого активного захворювання зубів. Необхідно провести інструктаж щодо гігієни ротової порожнини (і гігієни зубних протезів, якщо вони використовуються).

Після того, як пацієнт починає приймати антидепресант, важливо поінформувати його про потенційний ризик розвитку сухості в роті та його можливі побічні ефекти. Обстеження для оцінки стану порожнини рота та зубів слід проводити кожні 3–6 місяців під час прийому антидепресантів [78].

Пацієнтам, які приймали тривалий курс будь-яких антидепресантів, бажано пройти сканування кісток на наявність остеопорозу. Пацієнтам, які приймають СІЗЗС і мають ризик розвитку остеопорозу, слід запропонувати профілактичне лікування остеопорозу. Крім того, пацієнтам слід рекомендувати дотримуватися здорової дієти, займатися регулярною фізичною активністю, отримувати користь від впливу сонячного світла та триматися подалі від таких факторів ризику, як вживання алкоголю та куріння [79].

Рекомендуються терапевтичні та профілактичні стратегії для лікування наслідків сухості в роті та зубах. Лікування зубів передбачає використання продуктів, які сприяють ремінералізації зубів як засіб профілактики карієсу. Це може включати використання місцево фтору, що застосовується в стоматологічній хірургії, використання фторвмісних полоскань або високо міцної фторидної зубної пасти. При лікуванні сухості в роті можна використовувати пероральні змащувальні гелі або штучну слину для тимчасового полегшення симптомів. Жування жувальної гумки без цукру може бути корисним для стимуляції виділення слини.

Пацієнтам із сухістю в роті необхідно уникати кислих напоїв, таких як вино, фруктові соки, безалкогольні та спортивні напої. Їм слід обмежити споживання цукру та уникати солодких закусок, щоб зменшити ймовірність демінералізації та карієсу. Для полегшення симптомів рекомендується використовувати рідину для полоскання рота на основі бікарбонату після пробудження та в будь-який час протягом дня [78].

Пацієнтам із бруксизмом більш безпечно використовувати з метою антидепресивної терапії буспірон [80].

В таблиці 1.3. наведено рекомендації, направлені на зменшення ризику взаємодії антидепресантів та вазоконстрикторів. Вазоконстриктори з великою обережністю повинні використовуватись при лікуванні пацієнтів, які приймають ТЦА, селективні інгібітори зворотного захоплення норадреналіну та інгібітори моноамінооксидази.

|  |  |
| --- | --- |
| Антидепресанти | Рекомендації щодо використання вазоконстрикторів в різних джерелах літератури |
| ТЦА | Уникати застосуванняВикористовувати вазоконстриктор феліпресин у 3% мепівакаїні або 3% прилокаїніОбмежити максимальну дозу вазоконстриктора за сеанс до 0,05 мг місцевого анестетика, що містить адреналін (1:100 000)Не використовувати адреналін у співвідношенні 1:50 000Не використовувати ретракційні шнури, що містять адреналін |
| Мапротилін | Дотримуватись обережностіВикористовувати максимум 2-3 карпули низькодозового місцевого анестетика, що містить адреналін (1:100 000) |
| ІМАО | Не використовувати катехоламіни з міркувань безпеки |

*Таблиця 1.3. Рекомендації з різних джерел літератури щодо використання вазоконстрикторів (адреналін, норадреналін, альфа метилнорадреналін, ізопреналін, фенілефрин) під час лікування антидепресантами* [77]

Отже лікар-стоматолог, уточнюючи медикаментозний анамнез пацієнта, повинен звернути особливу увагу на прийом антидепресантів.

Потрібно попередити пацієнта про можливий шкідливий вплив антидепресантів на слизову оболонку ротової порожнини, підвищення ризику розвитку сухості в роті, карієсу, періодонтиту, бруксизму, остеопорозу, порушень гемостазу.

Важливо врахувати ризики взаємодії лікарських засобів, які використовуються в стоматології (місцевих анестетиків, протизапальних, вазоконстрикторів, антибіотиків тощо) з антидепресантами.

**РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ**

**2.1. Вибір об'єктів та методів дослідження**

У даному розділі магістерської описані основні методи, які було використано при виконанні роботи, дана характеристика матеріалу дослідження.

Був проведений аналіз науково-методичної літератури з проблеми дослідження, сформульовані мета й завдання, відібрані та обгрунтовані методи проведення дослідження, цілі, адекватні поставленим завданням, визначені предмет і об’єкт дослідження.

Для вирішення завдань роботи було використано наступні методи дослідження:

1. Бібліосемантичний метод: аналіз наукової та науково-методичної літератури за темою роботи. Аналізувалися наукові та науково-методичні літературні джерела та електронні ресурси мережі Інтернет. Бібліосемантичний метод використовується для з'ясування стану вивчення проблеми і шляхів її розв'язання через аналіз попередніх досліджень на основі наукових літературних джерел, електронних ресурсів.
2. Соціологічний (опитування) – для визначення думки респондентів щодо застосування антидепресантів у пацієнтів із стоматологічними захворюваннями.
3. Варіаційної статистики – для обробки результатів анкетування. Дані методи досліджування застосовувалися для об'єктивного аналізу досліджуваних явищ і процесів і забезпечили збір, обробку даних, а також достовірність інтерпретації отриманих результатів.
4. Графічні – для подання матеріалу та систематизації результатів досліджень.

Статистичне оброблення одержаних даних проводилося за допомогою електронних таблиць «Excel 2007» (Microsoft, США). За допомогою пакетів прикладних програм Mісrоsоft Ехсеl fоr Wіndоws, SPSS 10 fоr Wіndоws визначали: середнє арифметичне (Х). Застосовувалися загально прийняті статистичні методи. Під час проведення аналізу керувалися загальними положеннями, викладеними у посібниках з математичної статистики [81].

Виходячи з мети і завдань роботи, дослідження проводилися за алгоритмом, представленим на рис. 2.1.

* Дослідити фармацевтичну опіку пацієнтів, які вживають антидепресанти

**1 етап:**

Проведення анкетування працівників аптеки

* Виявити побічні ефекти антидепресантів та їхнього спливу на слизову оболонку ротової порожнини і захворювання зубів

**2 етап:**

Проведення анкетування лікарів-стоматологів

* Виявити побічні ефекти антидепресантів

**3 етап:**

Проведення анкетування відвідувачів аптек

*Рис.2.1 Схема дослідження застосування антидепресантів та їхньої побічної дії*

Застосування вищезазначених методів дозволило визначити частоту призначення антидепресантів, їх терапевтичний ефект та вплив на виникнення стоматологічних захворювань.

Матеріалом для дослідження служили результати анонімного анкетного опитування працівників аптек, лікарів-стоматологів та пацієнтів за допомогою Google-форм. Анкети було сформульовано на кафедрі клінічної фармакології та та клінічної фармації Національного медичного університету  О.О. Богомольця відповідно до методичних рекомендацій «Організація соціологічних опитувань пацієнтів/ їх представників і медичного персоналу в закладах охорони здоров’я» . Анкети містили закриті питання, в яких респондент мав змогу обрати лише один варіант відповідей. Також були представлені поліваріантні питання, коли опитуваний із наданого переліку відповідей може обрати декілька варіантів, найбільш прийнятних на його думку. Результати оцінювалися за частотою відповідей (у відсотках) від респондентів.

Посилання на Google-форми були надіслані респондентам в електронному листі та розміщені у вільному доступі в соціальних мережах. Опитування проведено протягом листопада 2022 - січня 2023 року.

Соціологічні дослідження було проведено із забезпеченням репрезентативної вибірки. Розрахунок кількості респондентів для кожного дослідження здійснювався шляхом випадкової неповторюваної вибірки за наступною формулою 2.1:

  (2.1)

де, n – кількість респондентів;

N – загальна кількість лікарів-стоматологів/фармацевтичних працівників у м. Київ та Україні.

Анкета для аптечних працівників була побудована за традиційною структурою (табл. 2.1). Спочатку були питання щодо реєстраційних даних: посада, стаж роботи за спеціальністю. Решта питань стосувалася відпуску антидепресантів. За результатами досліджень були отримані якісно заповнені анкети від 20 фармацевтичних працівників.

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Ваша посада: | * Завідувач
* Фармацевт
* Асистент фармацевта
 |
| 2. Ваш стаж роботи за спеціальністю становить: | * До 2 років
* 3-6 років
* Більше 7 років
 |
| 3. Чи звертаються відвідувачі для придбання антидепресантів? | * Так
* Ні
 |
| 4. Чи знаєте Ви про побічні дії після застосування? | * Так
* Ні
 |
| 5. Чи надаєте Ви рекомендації щодо прави застосування? | * Так, завжди
* Ні, практично ніколи
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
 |
| 6. Чи знаєте Ви про вплив антидепресантів на порожнину рота? | * Так
* Ні
 |
| 7. Які антидепресанти частіше Вам приходилось відпускати? | * Есциталопрам (Есцитам, Ципралекс, Медопрам, Гіацинтія, Есцитам
* Тразодон (Тріттіко)
* Доксепін
* Флуоксетин (Флуксен)
* Амітриптилін
* Інші
 |
| 8. Для якої вікової категорії найчастіше відбувається відпуск даних препаратів? | * Молодий вік (25 - 44 років)
* Середній вік (44-60 років)
 |
| 9. Чи попереджуєте Ви відвідувача аптеки що купує антидепресанти про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів? | * Так
* Ні
 |
| 10. Чи звертаються до Вас відвідувачі аптеки зі скаргами пов’язаними з прийомом антидепресантів? | * Так
* Ні
 |
| 11. Якщо на попереднє питання Ви відповіли «так», то відмітьте що частіше турбує пацієнтів при вживанні антидепресантів? | * Тремор
* Сонливість та слабкість впродовж дня
* Головокружіння
* Порушення сну
* Інше
 |
| 12. Чи рекомендуєте Ви перед продажем антидепресантів проконсультуватися з лікарем-психіатром? | * Так, завжди
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
* Ні, практично ніколи
* Інше
 |
| 13. Чи рекомендуєте Ви перед продажем антидепресантів проконсультуватися з лікарем-стоматологом? | * Так, завжди
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
* Ні, практично ніколи
* Інше
 |
| 14. Як часто у своїй практиці Ви запитуєте пацієнта про те, чи приймає він на даний час додаткові лікарські засоби? | * Запитую практичного кожного пацієнта
* Практично ніколи не запитую
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
 |
| 15. Чи уточнюєте Ви інформацію щодо того, чи вживає пацієнт на даний час певні лікарські засоби (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні) ? | * Уточнюю в практично кожного пацієнта
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
* Практично ніколи не уточнюю
 |
| 16. Чи стикалися Ви з відвідувачами аптеки, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота? | * Так
* Ні
 |
| 17. Якщо Так, пацієнти якої статі? | * Чоловік
* Жінка
 |

*Таблиця 2.1. Анкета для аптечних працівників щодо відпуску антидепресантів*

Рівень рекомендації антидепресантів аптечними працівниками було розраховано на формулою 2.2.

 (2.2)

де $r\_{p.}$—кількість осіб, яким порекомендували даний ЛЗ.

Для дослідження побічних ефектів антидепресантів було проведено анкетування лікарів-стоматологів. Анкета для лікарів-стоматологів включала 7 питань (табл. 2.2). Перше питання було пов’язане із посадою респондентів. Решта питань стосувалися впливу, частоті та інформації щодо застосування пацієнтами антидепресантів. Було отримано 30 анкет від лікарів-стоматологів м. Київ. Вибірка респондентів була достатньо кваліфікована та репрезентативна.

|  |  |
| --- | --- |
| 1. Вкажіть Вашу посаду: | * Лікар(ка)-стоматолог
* Студент(ка) стоматологічного факультету
 |
| 2. Чи знаєте Ви про вплив антидепресантів на порожнину рота? | * Так
* Ні
 |
| 3. Як часто у своїй практиці Ви запитуєте пацієнта про те, чи приймає він на даний час додаткові лікарські засоби? | * Запитую практичного кожного пацієнта
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
* Практично ніколи не запитую
* Інше
 |
| 4. Чи уточнюєте Ви інформацію щодо того, чи вживає пацієнт на даний час певні лікарські засоби (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні) ? | * Уточнюю в практично кожного пацієнта
* Лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання
* Практично ніколи не уточнюю
 |
| 5. Чи стикалися Ви з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота? | * Так
* Ні
 |
| 6. Якщо Так, пацієнти якої статі? | * Жінка
* Чоловік
 |
| 7. Якої вікової категорії був пацієнт? | * Молодий вік (25 - 44 років)
* Середній вік (44-60 років)
* Похилий вік (60-75 років)
 |

*Таблиця 2.2. Анкета для лікарів-стоматологів щодо уточнення вживання антидепресантів*

Для дослідження побічних ефектів вживання антидепресантів було проведено анкетування відвідувачів аптек. В опитуванні взяли участь 31 респондент різного віку та статті. Об’єм вибірки для проведення випадкового опитування було розраховано за формулою 2.3.

 (2.3)

де, t= 2,58− гранична величина коефіцієнта Стьюдента на рівні незначущості [81].

Структура анкети для споживачів представлена в табл. 2.3.

|  |  |
| --- | --- |
| 1.Ваша стать: | * Чоловік
* Жінка
 |
| 2.Ваш вік: | * 25-44 років
* 44-60 років
 |
| 3. Чи вживаєте Ви антидепресанти вперше?? | * Так
* Ні
 |
| 4. Чи знаєте Ви про вплив антидепресантів на порожнину рота?? | * Так
* Ні
 |
| 5. Що частіше Вас турбує під час вживання антидепресантів? | * Збільшення маси тіла
* Порушення сну
* Сонливість та слабкість впродовж дня
* Головокружіння
* Нічого з вище перерахованого
 |
| 6. З яким лікарем Ви консультувалися перед вживанням антидепресантів? | * Лікар-психіатр
* Не консультувався
 |
| 7. Чи знаєте/були попереджені лікарем про специфічні побічні дії після застосування антидепресантів? | * Так
* Ні
 |
| 8. Чи виникали у Вас, після прийому курсу антидепресантів карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота? | * Так
* Ні
 |
| 9. Чи приймаєте Ви одночасно з антидепресантами додаткові лікарські засоби? | * Так (вкажіть які саме)
* Ні
 |

*Таблиця 2.3. Анкета для споживачів щодо застосування антидепресантів*

Для розрахунку рівня обізнаності споживачів щодо застосуванні антидепресантів було використано формулу 2.4.

(2.4)

де $r\_{зн}$ — ­кількість осіб, які знають про ЛЗ; $r\_{заг}$ —кількість опитаних

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами варіаційної статистики за допомогою програм «Microsoft Office Excel 2016», «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». [81].

**2.2. Організація дослідження**

Дослідження фармацевтичної опіки пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, які вживають антидепресанти було проведено в період з 2022 по 2023 роки. Дослідження проходили в три послідовні етапи. Було використано інформацію з доступних джерел та її теоретичний аналіз.

На першому етапі (вересень – листопад 2022 рр.) був проведений аналіз науково–методичної літератури з проблеми дослідження, сформульовані мета й завдання, відібрані та обгрунтовані методи проведення дослідження, цілі, адекватні поставленим завданням, визначені предмет і об’єкт дослідження. Сформовано програму дослідження.

На другому етапі (листопад 2022 – лютий 2023 р.) дослідження було проаналізовано існуючі інформаційні джерела, здійснено анкетування фармацевтичних працівників, лікарів-стоматологів та пацієнтів щодо застосування антидепресантів та можливих побічних дій при їх використанні, проведено статистичне опрацювання та аналіз отриманих результатів дослідження.

На третьому етапі дослідження (лютий 2023 р.) було проведено узагальнення отриманих даних. Проведено структурування та оформлення випускної кваліфікаційної роботи.

В експерименті проаналізовано 51 анкета фармацевтичних працівників щодо фармацевтичної опіки відвідувачів аптеки, 40 анкет лікарів-стоматологів, 30 лікарів, які призначають антидепресанти ( 6 лікарів за фахом психіатри, 6 – педіатри, 6 – неврологи, 6 сімейні лікарі, решта лікарі різних спеціальностей) та 31 анкету пацієнтів щодо виявлення побічних ефектів антидепресантів та їхнього спливу на слизову оболонку ротової порожнини і захворювання зубів.

**РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ЗАСТОСУВАННЯ АНТИДЕПРЕСАНТІВ ПРИ СТОМАТОЛОГІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ**

**3.1. Вивчення структури відпуску антидепресантних препаратів аптечними працівниками**

На першому етапі дослідження проводилось анкетування серед аптечних працівників впродовж листопада 2022 року по січень 2023 року. Метою опитування було визначити побічну дію антидепресантів та особливості проведення фармацевтичної опіки пацієнтів, що приймають антидепресанти.

Було проведено опитування 51 респондентів, серед яких 70% були фармацевти, 5% − завідувачі аптеками та близько 25% − асистенти фармацевта. Стаж роботи становив від 2 до більше 7 років. Відповідні дані наведені у таблиці 3.1.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| *Показник* | *Кількість* | *Відсоток,%* |
| ***Посада*** |
| **Завідувач** | 7 | 13,7% |
| **Фармацевт** | 26 | 51,0% |
| **Асистент фармацевта** | 18 | 35,3% |
| ***Стаж*** |
| **до 3 років** | 20 | 39,2% |
| **3-6 років** | 28 | 54,9% |
| **більше 7 років** | 3 | 5,9% |

*Таблиця 3.1. Результати опитування аптечних працівників щодо посади та стажу роботи*

Проаналізувавши результати анкетного опитування аптечних працівників встановлено, що всі відвідувачі (100%) звертаються для придбання антидепресантів. Також в ході досліджень встановлено, що більшість пацієнтів (90%) знають про специфічні побічні дії після застосування антидепресантів. На це вказують результати, наведені у рис.3.1.

*Рис.3.1. Результати досліджень обізнаності пацієнтів щодо побічної дії після застосування антидепресантів*

В дослідженні встановлено, що аптечні працівники найчастіше (50%) дають рекомендації пацієнтам лише тоді, коли споживач аптеки говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання. На це вказують результати, наведені у рис.3.2. Отримані результати вказують на важливу роль аптечних працівників в забезпеченні ефективної та раціональної фармацевтичної опіки, зокрема при відпуску антидепресантів.

*Рис.3.2. Результати досліджень щодо надання рекомендацій фармацевтичними працівниками про правил застосування антидепресантів*

Також в ході дослідження було з’ясовано, що 13% пацієнтів знають про вплив антидепресантів на порожнину рота, а 87% пацієнтів даний вплив не відомий (рис.3.3).

*Рис.3.3. Результати досліджень ознайомленості пацієнтом з впливом антидепресантів на порожнину рота*

У дослідженні вивчалося питання щодо антидепресантів, які найчастіше відпускалися аптечними працівниками. Результати наведено на рис. 3.4. Визначено, що найчастіше відпускали есциталопрам (Есцитам, Ципралекс, Медопрам, Гіацинтія, Есцитам Асіно) (55%), тразодон (тріттіко) (6%), амітриптилін (8%), флуоксетин (флуксен) (12%), також інші препарати (19%).

*Рис.3.4. Аналіз результатів відпуску аптечними працівниками антидепресантів*

*.*

Також було проведено опитування щодо частоти відпуску антидепресантів різним віковим категоріям (рис.3.5).

*Рис.3.5. Результати опитування щодо частоти відпуску аптечними працівниками антидепресантів різним віковим категоріям.*

В ході анкетування виявлено, що антидепресанти зазвичай відпускаються особам молодого віку (65,2%), а також особам середнього (32,6%) та старшого віку (2,2%). Великий відсоток осіб молодого віку, що споживають антидепресанти, може бути як наслідок нестабільної ситуації в державі, пандемія коронавірусу, військовий стан. Молоде населення більш схильне до нервових перенавантажень і депресивних розладів.

Також у дослідженні вивчалося питання щодо попередження фармацевтичними працівниками відвідувачів аптеки, що купують антидепресанти, про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів, що наведено на рис. 3.6.

*Рис.3.6. Результати аналізу попередження фармацевтичними працівниками відвідувачів аптеки, що купують антидепресанти, про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів.*

Отже, в результаті дослідження було відзначено, що 85% респондентів попереджують відвідувачів аптеки про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів, 15% відповіли, що даних рекомендацій не надають. Таким чином, роль фармацевтичного працівника відіграє важливу роль у прийомі антидепресантів.

Під час анкетування також було зазначено інформацію щодо скарг відвідувачів аптеки, які пов’язані з прийомом антидепресантів. Відповідна інформація наведена на рис.3.7.

*Рис. 3.7. Аналіз скарг відвідувачів аптеки, які пов’язані з прийомом антидепресантів.*

Після проведення відповідного опитування встановлено, що 60% працівників аптек відмічають, що їх відвідувачі не звертаються зі скаргами, які пов’язані з прийомом антидепресантів, але близько 40% відповіли, що звернення пацієнтів щодо скарг, пов’язаних з прийомом антидепресантів, все ж таки поступала.

У ході анкетування було відзначено, що найчастішими скаргами, що турбують пацієнтів при вживанні антидепресантів були сонливість та слабкість впродовж дня (30%), інші скарги (45%), тремор (5%), головокружіння (10%), порушення сну (10%). Результати наведено на рис.3.8.

*Рис. 3.8. Аналіз найчастіших скарг відвідувачів аптеки, які пов’язані з прийомом антидепресантів*

На запитання щодо рекомендації проконсультуватися з лікарем-психіатром перед продажем антидепресантів 70% працівників аптек відповіли, що завжди рекомендують, близько 15% - рекомендують лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання, 10% відповіли, що практично ніколи не рекомендують і 5% надали іншу інформацію (рис. 3.9.).

*Рис 3.9. Аналіз результатів дослідження рекомендацій фармацевтичних працівників проконсультуватися з лікарем-психіатром перед продажем антидепресантів*

На запитання щодо рекомендації проконсультуватися з лікарем-стоматологом перед продажем антидепресантів 50% працівників аптек відповіли, що практично ніколи не рекомендують, близько 40% - рекомендують лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання, 5% відповіли, що завжди рекомендують і 5% надали іншу інформацію (рис. 3.10.).

*Рис 3.10. Аналіз результатів дослідження рекомендацій фармацевтичних працівників проконсультуватися з лікарем-стоматологом перед продажем антидепресантів*

У ході анкетування щодо практики застосування пацієнтом на даний час додаткових лікарських засобів було відзначено, що 55% фармацевтичних працівників запитують практично кожного пацієнта, 30% запитують лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання, 15% - практично ніколи не запитують. Результати наведено на рис.3.11.

*Рис.3.11. Аналіз частоти запитань фармацевтичних працівників про приймання на даний час додаткових лікарських засобів*

У ході анкетування щодо уточнення інформації про вживання пацієнтом на даний час певних лікарських засобів (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні) було відзначено, що 40% фармацевтичних працівників уточнюють у практично кожного пацієнта, 45% запитують лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання, 15% - практично ніколи не уточнюють. Результати наведено на рис.3.12.

*Рис.3.12. Аналіз частоти запитань фармацевтичних працівників про уточнення інформації щодо вживання пацієнтом на даний час певних лікарських засобів (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні)*

Після проведення відповідного опитування, чи стикалися фармацевтичні працівники з відвідувачами аптеки, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота, більшість респондентів (80%) відповіли, що не стикалися і 20% відповіли, що в їхній практиці були такі побічні дії у відвідувачів аптеки. Результати наведено на рис.3.13.

*Рис.3.13. Аналіз частоти стикання фармацевтичних працівників з відвідувачами аптеки, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота*

В ході анкетування щодо уточнення статі відвідувачів аптеки, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота, більшість пацієнтів були жіночої статі (40%), 35% - чоловічої, решта 25% - інформація неуточнена (рис.3.14).

*Рис.3.14 Результати аналізу статі відвідувачів аптеки, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота*

Отже, в результаті проведеного анкетного дослідження було встановлено, що стаж роботи і більшості фармацевтичних працівників був до 2 років (70%). Більшість фармацевтичних працівників надають фармацевтичну опіку пацієнтам, що приймають антидепресанти, надаючи рекомендації щодо прийому, можливих побічних ефектів та взаємодії з іншими лікарськими засобами. Також фармацевтичні працівники рекомендують пацієнтам, що приймають антидепресанти, звернутися до лікаря-психіатра та лікаря-стоматолога.

**3.2. Аналіз особливостей застосування антидепресантів пацієнтами**

Другий етап дослідження ґрунтувався на анкетуванні серед відвідувачів аптек м. Києва впродовж січня 2023 року. Метою опитування був аналіз застосування антидепресантів та можливі побічні ефекти під час їхнього прийому. Отримали відповіді від 31 респондента. Інформація стосовно статі та віку споживачів наведена в табл. 3.2. Констатуємо, що в анкетуванні взяли участь переважно жінки віком від 25 до 44 років.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ***Показник*** | ***Кількість*** | ***Відсоток,%*** |
| *Стать*  |
| Чоловік | 15 | 48,4% |
| Жінка | 16 | 51,6% |
| *Вік* |
| 25-44 | 23 | 74,2% |
| 44-60 | 8 | 25,8% |

*Таблиця 3.2. Характеристика споживачів щодо статі та віку*

Також ми дізналися, що майже 52% відвідувачів аптек вживають антидепресанти вперше. Дані показники вказані у рис. 3.15.

*Рис. 3.15. Результати аналізу респондентів щодо вживання антидепресантів*

Отримані результати підтверджують не обізнаність споживачів стосовно застосування антидепресантів та можливих побічних реакцій.

В ході анкетування було відзначено, що більшість респондентів (87,1%) не знають про вплив антидепресантів на порожнину рота. Дані показники вказані у рис. 3.16.

*Рис. 3.16. Результати аналізу респондентів щодо впливу антидепресантів на порожнину рота*

У дослідженні вивчалося питання, що найчастіше турбує пацієнтів під час вживання антидепресантів. 3,2% респондентів вказували на збільшення маси тіла, 22,6% мали порушення сну, 6,45% жалілися на сонливість та слабкість впродовж дня, 9,68% мали головокружіння, 58,1% не вказали нічого з вище переліченого. Результати наведені на рис.3.17.

*Рис. 3.17. Результати аналізу даних пацієнтів, що їх найчастіше турбує під час вживання антидепресантів*

Також вивчалось питання з яким лікарем пацієнт консультувався перед вживанням антидепресантів. Майже 97% респондентів відповіли, що консультувалися з лікарем-психіатром і 3% осіб не консультувалися ні зким (рис.3.18).

 *Рис. 3.18. Результати аналізу питання, з яким лікарем консультувалися пацієнти перед вживанням антидепресантів*

У дослідженні вивчалося питання щодо попередження лікарем про специфічні побічні дії після застосування антидепресантів, результати якого наведено на рис. 3.19.

*Рис.3.19. Результати дослідження питання щодо попередження лікарем про специфічні побічні дії після застосування антидепресантів.*

Більшість респондентів (87,1%) відзначали, що лікар їх попереджував про специфічні побічні ефекти антидепресантів і лише 12,9% вказали, що лікар їм не наголошував на цьому.

Також вивчалося питання про виникнення карієсу або сухості/виразок на слизовій оболонці рота після прийому курсу антидепресантів. Майже 84% респондентів вказали, що у них виникали дані побічні ефекти і лише 16% вказали, що даних побічних ефектів не було. Результати наведено на рис.3.20.

*Рис.3.20. Результати дослідження питання про виникнення карієсу або сухості/виразок на слизовій оболонці рота після прийому курсу антидепресантів*

Також в анкету опитувальник було включено питання стосовно прийому додаткових лікарських засобів одночасно з антидепресантами. Результати цього дослідження зображені на рис. 3.21.

*Рис.3.21. Результати дослідження питання стосовно прийому додаткових лікарських засобів одночасно з антидепресантами*

Майже 97% респондентів відповіли, що не вживають додаткових лікарських засобів одночасно з антидепресантами і лише 3% вказали, що приймають, проте без вказання якого саме.

Таким чином, більшість споживачів аптеки, які брали участь в опитуванні, були жінками віком від 25 до 44 років, які вживали антидепресанти вперше і тому не були обізнаними із особливостями прийому антидепресантів, їх побічні дії та вплив на ротову порожнину. Переважаюча кількість пацієнтів консультувалися лише з лікарем-психіатром і відзначали, що лікар їх попереджував про специфічні побічні ефекти антидепресантів.

**3.3. Частотний та структурний аналіз призначення антидепресантів лікарями та аналіз реакцій стоматологами**

Кінцевим етапом дослідження було проведення опитування серед лікарів-стоматологів м. Києва. Метою цього дослідження було виявити можливі побічні ефекти антидепресантів лікарями-стоматологами. Отримано 30 відповідей від респондентів. Анкета розроблена нами та включає спочатку посаду лікаря. Результати зображено на рисунку 3.22.

*Рис.3.22. Результати аналізу посад.*

Було виявлено, що серед опитуваних найбільшу частину становили лікарі-стоматологи – 90.0% і лише 10% респондентів були студентами стоматологічного факультету.

Також нами досліджувалися питання щодо впливу антидепресантів на порожнину рота. Результати анкетування вказані на рис. 3.23.

*Рис. 3.23. Результати дослідження щодо впливу антидепресантів на порожнину рота*

За даними анкетного опитування визначено, що 86,7% респондентів знають про вплив антидепресантів на порожнину рота, тоді як 13,3% даний вплив не відомий.

Нами вивчалось питання щодо частоти запитань пацієнта про те, чи приймає він на даний час додаткові лікарські засоби (рис.3.24).

*Рис.3.24. Результати дослідження стосовно частоти запитань пацієнта про те, чи приймає він на даний час додаткові лікарські засоби.*

Отже, було виявлено, що 50% респондентів вказали, що запитують практично кожного пацієнта про приймання на даний час додаткових лікарських засобів, 36,6% вказали, що запитують лише тоді, коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання, 10% вказали, що практично ніколи не запитують і 3,4% відзначили інше.

Також нашою метою було дослідити чи уточнюють лікарі-стоматологи інформацію щодо того, чи вживає пацієнт на даний час певні лікарські засоби (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні). Результати наведено на рис.3.25.

*Рис.3.25. Результати дослідження стосовно частоти уточнень у пацієнта про те,* *чи вживає він на даний час певні лікарські засоби (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні).*

Отже, було виявлено, що майже 57% респондентів відповіли, що уточнюють в практично кожного пацієнта про те, чи вживає він на даний час певні лікарські засоби, майже 37% відповіли, що уточнюють лише тоді, коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання і майже 7% відповіли, що практично ніколи не уточнюють.

 У дослідженні ми також запропонували респондентам відповісти на запитання, чи стикалися вони з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота, якщо так, то якої статі та вікової категорії був пацієнт (рис.3.26-3.28).

*Рис.3.26. Результати дослідження стосовно того, чи стикалися лікарі-стоматологи з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота).*

*Рис.3.27. Результати дослідження статі пацієнтів, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота).*

*Рис.3.28. Результати дослідження вікової категорії пацієнтів, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота).*

Отже, було виявлено, що лікарі-стоматологи стикалися (50%) з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота і переважно це були особи жіночої статі (75%) та молодого віку (52,63%).

Таким чином, більшу частину респондентів в дослідженні складали лікарі-стоматологи, які знають про вплив антидепресантів на порожнину рота. Більшість опитаних вказали, що запитують кожного пацієнта про приймання додаткових та певних лікарських засобів. Було виявлено, що лікарі-стоматологи стикалися з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота і переважно це були особи молодого віку жіночої статі.

**ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

Під час дослідження було наведено аналіз фармацевтичної опіки пацієнтів із стоматологічними захворюваннями, які вживають антидепресанти.

1. Встановлено, що стаж роботи і більшості фармацевтичних працівників був до 6 років (54,9%). Аптечні працівники найчастіше (50%) дають рекомендації пацієнтам лише тоді, коли споживач аптеки говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання. З’ясовано, що 13% пацієнтів знають про вплив антидепресантів на порожнину рота, а 87% пацієнтів даний вплив не відомий. Визначено, що найчастіше відпускали пацієнтам есциталопрам (Есцитам, Ципралекс, Медопрам, Гіацинтія, Есцитам Асіно) (54,9%).

2. Виявлено, що антидепресанти зазвичай відпускаються особам молодого віку (65%). Було відзначено, що 85% респондентів попереджують відвідувачів аптеки про можливий розвиток побічних реакцій та взаємодії лікарських засобів. Встановлено, що 60% працівників аптек відмічають, що їх відвідувачі не звертаються зі скаргами, які пов’язані з прийомом антидепресантів. Найчастішими скаргами, що турбують пацієнтів при вживанні антидепресантів були сонливість та слабкість впродовж дня (30%), інші скарги (45%).

3. Встановлено, що 70% працівників аптек завжди рекомендують проконсультуватися з лікарем-психіатром перед продажем антидепресантів. 50% працівників аптек відповіли, що практично ніколи не рекомендують проконсультуватися з лікарем-стоматологом перед продажем антидепресантів.

4. Встановлено, що 55% фармацевтичних працівників запитують практично кожного пацієнта про застосування додаткових лікарських засобів. 45% респондентів запитують про вживання пацієнтом певних лікарських засобів (антидепресанти, антигіпертензивні, антидіабетичні, протисудомні) лише коли пацієнт говорить про те, що паралельно лікується від певного захворювання. Відзначено, що більшість респондентів (80%) відповіли, що не стикалися з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота.

5. Встановлено, що більшість споживачів аптеки, які брали участь в опитуванні, були жінками віком від 25 до 44 років, які вживали антидепресанти вперше (52%) і тому не були обізнаними із особливостями прийому антидепресантів, їх побічні дії та вплив на ротову порожнину (87,1%).

6. Встановлено, що переважаюча кількість пацієнтів консультувалися лише з лікарем-психіатром (97%) і відзначали, що лікар їх попереджував про специфічні побічні ефекти антидепресантів (87,1%). Майже 84% респондентів вказали, що у них виникали побічні ефекти після прийому курсу антидепресантів, які проявлялися виникненням карієсу або сухості/виразок на слизовій оболонці рота. Майже 97% респондентів відповіли, що не вживають додаткових лікарських засобів одночасно з антидепресантами

7. Встановлено, що більшу частину респондентів в дослідженні складали лікарі-стоматологи (90%), які знають про вплив антидепресантів на порожнину рота (86,7%). Більшість опитаних вказали, що запитують кожного пацієнта про приймання додаткових (50%) та певних (57%) лікарських засобів.

8. Виявлено, що лікарі-стоматологи стикалися (50%) з пацієнтами, які після прийому курсу антидепресантів жалілися на карієс або сухість/виразки в слизовій оболонці рота і переважно це були особи жіночої статі (75%) та молодого віку (52,63%). Актуальним завданням медицини та фармації є подальше дослідження побічних дій антидепресантів при захворюваннях ротової порожнини.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Thomas Lambrecht J., Christian Greuter, Christian Surber. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. Annals of Maxillofacial Surgery | July - December 2013 | Volume 3 | Issue 2. P.160-166
2. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA): Key substance use and mental health indicators in the United States: results from the 2017 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. SMA 18-5068, NSDUH Series H-53). Rockville, Md, Center for Behavioral Health Statistics and Quality, SAMHSA, 2018. https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/ cbhsq-reports/NSDUHFFR2017/NSDUHFFR2017.htm
4. Kessler RC, Sampson NA, Berglund P, et al: Anxious and non-anxious major depressive disorder in the World Health Organization World Mental Health Surveys. Epidemiol Psychiatr Sci 2015; 24:210–226
5. FavaM, Rush AJ, Alpert JE, et al: Differencein treatment outcome in outpatients with anxious versus nonanxious depression: a STAR\*D report. Am J Psychiatry 2008; 165:342–351
6. Dold M, Bartova L, Souery D, et al: Clinical characteristics and treatment outcomes of patients with major depressive disorder and comorbid anxiety disorders: results from a European multicenter study. J Psychiatr Res 2017; 91:1–13
7. Gray JP, Müller VI, Eickhoff SB, et al: Multimodal abnormalities of brain structure and functionin major depressive disorder: a metaanalysis of neuroimaging studies. Am J Psychiatry 2020; 177: 422–434
8. Kendler KS, Ohlsson H, Sundquist J, et al: The rearing environment and risk for major depression: a Swedish national high-risk homereared and adopted-away co-sibling control study. Am J Psychiatry 2020; 177:447–453

Forbes D., Lockwood E., Elhai J.D., Creamer M., Bryant R., McFarlane A., Silove D., Miller M.W., Nickerson A., O’Donnell M. An evaluation of the DSM-5 factor structure for posttraumatic stress disorder in survivors of traumatic injury. J. Anxiety Disord. 2014;29C:43–51.

 Roozendaal B. Glucocorticoids and the regulation of memory consolidation Psychoneuroendocrinology (2019)

 Quirk G.J. et al. Prefrontal mechanisms in extinction of conditioned fear Biol. Psychiatry (20t6)

A. Prasad et al. Dehydroepiandrosterone decreases behavioral despair in high- but not low-anxiety rats Physiol. Behav. (2020)

 Pitman R.K. et al. Effects of intranasal vasopressin and oxytocin on physiologic responding during personal combat imagery in Vietnam veterans with posttraumatic stress disorder Psychiatry Res. (2020)

 A. Michael et al. Altered salivary dehydroepiandrosterone levels in major depression in adult. Biol. Psychiatry (2020)

R.J. Lindauer et al. Smaller hippocampal volume in Dutch police officers with posttraumatic stress disorder Biol. Psychiatry (2019

 R. Yehuda Current status of cortisol findings in post-traumatic stress disorder Psychiatr. Clin. N. Am. (2022)

Antidepressant Drugs: Mechanisms of Action and Side Effects Jane Pei -Che n Chang , Arianna Zamparelli , Maria Antonietta Nettis , and Carmine M Pariante. Encyclopaedia of Behavioural Neuroscience, Second Edition, <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819641-0.00105-5>

Montgomery SA, Gommoll CP, Chen C, et al. Efficacy of levomilnacipran extended-release in major depressive disorder: pooled analysis of 5 double-blind, placebo-controlled trials. CNS Spectr. 2015;20:148-156

Hellerstein DJ, Flaxer J. Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. Core Evid. 2015;10:49-62

Pae CU, Wang SM, Han C, et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. J Psychiatry Neurosci. 2015;40:174-186

Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, et al. A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. Neuropsychopharmacology. 2015;40:2025-2037

Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments Sidney H. Kennedy, MD1\*, Raymond W. Lam, MD2\*, Roger S. McIntyre, MD1 , S. Vale´rie Tourjman, MD3 , Venkat Bhat, MD4 , Pierre Blier, MD, PhD5 , Mehrul Hasnain, MD6 , Fabrice Jollant, MD, PhD4 , Anthony J. Levitt, MD1 , Glenda M. MacQueen, MD, PhD7 , Shane J. McInerney, MB, MSc1 , Diane McIntosh, MD2 , Roumen V. Milev, MD, PhD8 , Daniel J. Mu¨ller, MD, PhD1 , Sagar V. Parikh, MD1,9, Norma L. Pearson, BSc (Pharm)10, Arun V. Ravindran, MB, PhD1 , Rudolf Uher, MB, PhD11, and the CANMAT Depression Work Group The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie 1-21 ª The Author(s) 2016 Reprints and permission: sagepub.com/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0706743716659417

Watts BV, Schnurr PP, Mayo L, Young-Xu Y, Weeks WB, Friedman MJ. Meta-analysis of the efficacy of treatments for posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry. 2013 Jun;74(6):e541-50.

 Hiemke C﻿, Bergemann N﻿, Clement HW﻿, et al. Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):9-62.

 Furukawa TA﻿, Cipriani A﻿, Cowen PJ﻿, Leucht S﻿, Egger M﻿, Salanti G﻿. Optimal dose of selective serotonin reuptake inhibitors, venlafaxine, and mirtazapine in major depression: a systematic review and dose-response meta-analysis. ﻿ Lancet Psychiatry. 2019;6(7):601-609.

 Leucht S﻿, Crippa A﻿, Siafis S﻿, Patel MX﻿, Orsini N﻿, Davis JM﻿. Dose-response meta-analysis of antipsychotic drugs for acute schizophrenia. ﻿ Am J Psychiatry. 2020;177(4):342-353.

Jukić MM﻿, Haslemo T﻿, Molden E﻿, Ingelman-Sundberg M﻿. Impact of CYP2C19 genotype on escitalopram exposure and therapeutic failure: a retrospective study based on 2,087 patients. ﻿ Am J Psychiatry. 2018;175(5):463-470.

 Jukic MM﻿, Smith RL﻿, Haslemo T﻿, Molden E﻿, Ingelman-Sundberg M﻿. Effect of CYP2D6 genotype on exposure and efficacy of risperidone and aripiprazole: a retrospective, cohort study. ﻿ Lancet Psychiatry. 2019;6(5):418-426.

Bråten LS﻿, Haslemo T﻿, Jukic MM﻿, Ingelman-Sundberg M﻿, Molden E﻿, Kringen MK﻿. Impact of CYP2C19 genotype on sertraline exposure in 1200 Scandinavian patients. ﻿ Neuropsychopharmacology. 2020;45(3):570-576.

 Gaedigk A﻿, Sangkuhl K﻿, Whirl-Carrillo M﻿, Klein T﻿, Leeder JS﻿. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. ﻿ Genet Med. 2017;19(1):69-76.

 Fricke-Galindo I﻿, Céspedes-Garro C﻿, Rodrigues-Soares F﻿, et al. Interethnic variation of CYP2C19 alleles, “predicted” phenotypes and “measured” metabolic phenotypes across world populations. ﻿ Pharmacogenomics J. 2016;16(2):113-123.

 Zhou Y﻿, Ingelman-Sundberg M﻿, Lauschke VM﻿. Worldwide distribution of cytochrome P450 alleles: a meta-analysis of population-scale sequencing projects. ﻿ Clin Pharmacol Ther. 2017;102(4):688-700.

 Fabbri  C﻿, Tansey  KE﻿, Perlis  RH﻿,  et al.  Effect of cytochrome CYP2C19 metabolizing activity on antidepressant response and side effects: Meta-analysis of data from genome-wide association studies. ﻿ *Eur Neuropsychopharmacol*. 2018;28(8):945-954.

 de Leon J﻿, Susce MT﻿, Pan RM﻿, Fairchild M﻿, Koch WH﻿, Wedlund PJ﻿. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. ﻿ J Clin Psychiatry. 2005;66(1):15-27.

 Jukić MM﻿, Opel N﻿, Ström J﻿, et al. Elevated CYP2C19 expression is associated with depressive symptoms and hippocampal homeostasis impairment. ﻿ Mol Psychiatry. 2017;22(8):1155-1163.

 Rahikainen AL﻿, Vauhkonen P﻿, Pett H﻿, et al. Completed suicides of citalopram users-the role of CYP genotypes and adverse drug interactions. ﻿ Int J Legal Med. 2019;133(2):353-363.

Ingelman-Sundberg M﻿. Translation of pharmacogenomic drug labels into the clinic: current problems. ﻿ Pharmacol Res. 2020;153:104620.

 Hicks, JK at al., Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Clin Pharmacol Ther. 2015 Aug; 98(2): 127–134.

Campbell, D. G., Felker, B. L., Liu, C. F., Yano, E. M., Kirchner, J. E., Chan, D., … & Chaney, E. F. (2017). Prevalence of depression–PTSD comorbidity: Implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. Journal of general internal medicine, 22(6), 711-718

An JY, Darveau R, Kaeberlein M. Oral health in geroscience: animal models and the aging oral cavity. Geroscience 2018; 40: 1–10.

 Villa A, Connell CL, Abati S. Diagnosis and management of xerostomia and hyposalivation. Ther Clin Risk Manag 2015; 11: 45–51

Singh H, Torralba MG, Moncera KJ, DiLello L, Petrini J, Nelson KE, et al.. Gastro-intestinal and oral microbiome signatures associated with healthy aging. Geroscience 2019; 41: 907–21.

Hopcraft MS, Tan C. Xerostomia: an update for clinicians. *Aust Dent J* 2015;55:238-44. 10.1111/j.1834-7819.2010.01229.x

Hunter KD, Wilson WS. The effects of antidepressant drugs on salivary flow and content of sodium and potassium ions in human parotid saliva. Arch Oral Biol 1995; 40: 983–9.

 Pomara N, Shao B, Choi SJ, Tun H, Suckow RF. Sex-related differences in nortriptyline-induced side-effects among depressed patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2001; 25: 1035–48.

 Oral and Dental Expert Group. Therapeutic Guidelines: oral and dental. Version 2. Melbourne: Therapeutic Guidelines Limited; 2013.

Turner LN, Balasubramaniam R, Hersh EV, Stoopler ET. Drug therapy in Alzheimer disease: An update for the oral health care provider Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106:467–76

1. Bastaki, K.; El Anbari, M.; Ghuloum, S.; Jithesh, P.V. Prescription Pattern of Antidepressants and the Potential for Personalized Medicine in the Qatari Population. J. Pers. Med. 2021, 11, 406. https://doi.org/ 10.3390/jpm11050406
2. Manish K. Jha \* and Madhukar H. Trivedi. Personalized Antidepressant Selection and Pathway to Novel Treatments: Clinical Utility of Targeting Inflammation. Int. J. Mol. Sci. 2018, 19, 233; doi:10.3390/ijms19010233
3. Mushiroda T, Giacomini KM, Kubo M (2013) Special Section on Pharmacogenomics: recent advances and future directions. J Hum Genet 58:305
4. Ortega VE, Meyers DA (2014) Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. J Allergy Clin Immunol 133:16-26
5. Drozda K, Muller DJ, Bishop JR (2014) Pharmacogenomic testing for neuropsychiatric drugs: current status of drug labelling, guidelines for using genetic information, and test options. Pharmacotherapy 34:166-184
6. Ruano G, Szarek BL, Villagra D, Gorowski K, Kocherla M, et al. (2013) Length of psychiatric hospitalization is correlated with CYP2D6 functional status in inpatients with major depressive disorder. Biomark Med 7:429-439.
7. Hicks JK, Bishop JR, Sangkuhl K, Muller DJ, Ji Y, et al. (2015) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin Pharmacol Ther 98:127-134.
8. Hicks JK, Swen JJ, Thorn CF, Sangkuhl K, Kharasch ED, et al. (2013) Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. Clin Pharmacol Ther 93:402-408
9. Fabbri C, Serretti A (2015) Pharmacogenetics of major depressive disorder: top genes and pathways toward clinical applications. Curr Psychiatry Rep 17:50
10. Perlis RH (2014) Pharmacogenomic testing and personalized treatment of depression. Clin Chem. 2014 Jan; 60(1):53-9. doi: 10.1373/clinchem.2013.204446.
11. Breitenstein B, Bruckl TM, Ising M, Muller Myhsok B, Holsboer F, et al. (2015) ABCB1 gene variants and antidepressant treatment outcome: A meta analysis. American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics 168B:274-283
12. Breitenstein B, Scheuer S, Bruckl TM, Meyer J, Ising M, et al. (2016) Association of ABCB1 gene variants, plasma antidepressant concentration, and treatment response: Results from a randomized clinical study. J Psychiatr Res 73:86-95
13. Breitenstein B, Scheuer S, Pfister H, Uhr M, Lucae S, et al. (2014) The clinical application of ABCB1 genotyping in antidepressant treatment: a pilot study. CNS Spectr 19:165-175
14. Zannas AS, Wiechmann T, Gassen NC, Binder EB (2016) Gene stress epigenetic regulation of FKBP5: clinical and translational implications. Neuropsychopharmacology 41:261-274
15. Cattaneo A, Gennarelli M, Uher R, Breen G, Farmer A, et al. (2013) Candidate genes expression profile associated with antidepressants response in the GENDEP study: differentiating between baseline ‘predictors’ and longitudinal targets. Neuropsychopharmacology 38:377-385
16. Ellsworth KA, Moon I, Eckloff BW, Fridley BL, Jenkins GD, et al. (2013) FKBP5 genetic variation: association with selective serotonin reuptake inhibitor treatment outcomes in major depressive disorder. Pharmacogenet Genomics 23:156-166
17. Geng LY, Ye DQ, Shi YY, Xu Z, Pu MJ, et al. (2014) Influence of genetic polymorphisms involved in the hypothalamic pituitary adrenal axis and their interactions with environmental factors on antidepressant response. CNS Neurosci Ther 20:237-243
18. Yan T, Wang L, Kuang W, Xu J, Li S, et al. (2014) Brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism association with antidepressant efficacy: a systematic review and meta analysis. Asia Pac Psychiatry 6:241-251
19. Colle R, Gressier F, Verstuyft C, Deflesselle E, Lepine JP, et al. (2015) Brain derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and 6 month antidepressant remission in depressed Caucasian patients. J Affect Disord 175:233-240
20. Lin JY, Jiang MY, Kan ZM, Chu Y (2014) Influence of 5 HTR2A genetic polymorphisms on the efficacy of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis. J Affect Disord 168:430-438
21. van der Molen T, van Boven JF, Maguire T, Goyal P, Altman P. Optimizing identification and management of COPD patients - reviewing the role of the community pharmacist. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(1):192–201. doi: 10.1111/bcp.13087
22. Pharmaceutical Care Network Europe. PCNE statement on medication review (pdf); 2013. Available from: <https://www.pcne.org/upload/files/150_20160504_PCNE_MedRevtypes.pdf>
23. Oliveira P, Ribeiro J, Donato H, Madeira N. Smoking and antidepressants pharmacokinetics: a systematic review. Ann Gen Psychiatry. 2017;16(17):. doi: 10.1186/s12991-017-0140-8
24. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM–5), APA. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm>. Accessed January, 2019
25. Pharmaceutical care of people with depression, Course information. Available from: <http://www.nes.scot.nhs.uk/media/343889/depression_20information_20-_20updated_202010.pdf>. Accessed February5, 2020
26. Moore CM, Powell BD, Kyle JK. The role of the community pharmacist in mental health. US Pharm. 2018;43:13–20
27. Guillaumie L, Ndayizigiye A, Beaucage C, et al. Patient perspectives on the role of community pharmacists for antidepressant treatment: a qualitative study. Can Pharm J (Ott). 2018;151(2):142–148. doi: 10.1177/1715163518755814
28. Aljumah K, Hassali M. Impact of pharmacist intervention on adherence and measurable patient outcomes among depressed patients: a randomised controlled study. BMC Psychiatry. 2015;15:219. doi: 10.1186/s12888-015-0605-8
29. Хайтович М.В., Мазур І.П. Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-стоматолога. 2019. <https://health-ua.com/article/40556-vzamodya-lkarskih-zasobv-upraktitc-lkaryastomatologa>
30. Lambrecht J.T., Greuter C., Surber C. Antidepressants relevant to oral and maxillofacial surgical practice. Annals of Maxillofacial Surgery. 2013; 3 (2):160-6.  doi: 10.4103/2231-0746.119233
31. Daly C. Oral and dental effects of antidepressants. Aust Prescr 2016;39:84. <http://dx.doi.org/10.18773/> austprescr.2016.035
32. Agacayak K.S., Guler R., Ilyasov B. Evaluation of the effect of long-term use of antidepressants in the SSRI group on bone density with dental volumetric tomography.Drug Design, Development and Therapy 2019:13 3477–3484
33. Rajan R., Sun Y-M. Reevaluating Antidepressant Selection in Patients With Bruxism and Temporomandibular Joint Disorder. J Psychiatr Pract. 2017;23(3):173-179.  doi: 10.1097/PRA.0000000000000227
34. Лапач С. М., Чубенко А. В., Бабіч П. М. Статистичні методи в медико - біологічних дослідженнях із застосуванням Ехсеl. К..: МОРІОН. 2000. 320 с.