

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**  
**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**факультет фармацевтичний**  
**кафедра фармацевтичної хімії**

**КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА**

на тему: **«ПРОГНОЗУВАННЯ ВЗАЄМОДІЇ НЕЙРОТРОПНИХ  
ПРЕПАРАТІВ З ВУЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ З  
ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ»**

**Виконав:** здобувач вищої освіти групи Фм19(4,10)-04  
спеціальності: 226 Фармація, промислова фармація  
освітньої програми Фармація

Вадим КРУГЛІКОВ

**Керівник:** доцент закладу вищої освіти  
кафедри фармацевтичної хімії

к.фарм.н., доцент Ольга ГОЛОВЧЕНКО

**Рецензент:** доцент закладу вищої освіти  
кафедри фармакогнозії та нутриціології

к.фарм.н., доцент Олена НОВОСЕЛ

## АНОТАЦІЯ

У кваліфікаційній роботі представлені результати аналізу наукових літературних джерел, узагальнені сучасні наукові дані та виділені важливі аспекти взаємодії нейротропних лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом з компонентами продуктів харчування та напоями. Розроблені рекомендації щодо запобігання можливих взаємодій для забезпечення раціональної та безпечної терапії. Розуміння можливих взаємодій між медикаментами та продуктами харчування на рівні клінічних досліджень допоможе підсилити ефективність терапії, знизити ймовірність побічних ефектів та сприятиме покращенню взаєморозуміння між лікарем та пацієнтом.

Загальний обсяг роботи 54 сторінки. Робота містить рисунків –6, джерел літератури – 65.

*Ключові слова: лікарсько-харчова взаємодія, нейротропні препарати, низький терапевтичний індекс.*

## ANNOTATION

The qualification work presents the results of the analysis of scientific literature, summarizes current scientific data and highlights important aspects of the interaction of neurotropic drugs with a low therapeutic index with food and beverage components. Recommendations for the prevention of possible interactions to ensure rational and safe therapy have been developed. Understanding the possible interactions between medicines and food at the level of clinical trials will help to increase the effectiveness of therapy, reduce the likelihood of side effects and improve understanding between doctor and patient.

The total volume of the work is 54 pages. The work contains 6 pictures, 65 references.

*Key words: drug-food interaction, neurotropic drugs, low therapeutic index.*

## ЗМІСТ

Вступ	5
РОЗДІЛ 1. ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НИЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ (Огляд літератури)	8
1.1 Використання поняття «терапевтичний індекс» у клінічній практиці	8
1.2 Нормативне визначення препаратів з вузьким терапевтичним індексом	9
1.3 Препарати, що мають низький терапевтичний індекс	11
1.3.1 Препарати літію	13
1.3.2 Похідні барбітурової кислоти	14
1.3.3 Трициклічні антидепресанти	16
1.3.4 Похідні дифенілбутилпіперидину	19
1.3.5 Похідні валеріанової кислоти	20
1.3.6 Похідні карбоксаміду	21
1.3.7 Похідні гідантоїну	23
1.4 Терапевтичний лікарський моніторинг	24
Висновки до розділу 1	25
РОЗДІЛ 2. ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ НЕЙРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НИЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ	27
2.1 Фармацевтичний аналіз препаратів літію	27
2.2 Фармацевтичний аналіз похідних гідантоїну	28
2.3 Фармацевтичний аналіз похідних барбітурової кислоти	29
2.4 Фармацевтичний аналіз трициклічних антидепресантів	30
2.5 Фармацевтичний аналіз похідних дифенілбутилпіперидину	31
2.6 Фармацевтичний аналіз похідних валеріанової кислоти	32
2.7 Фармацевтичний аналіз похідних карбоксаміду	33
Висновки до розділу 2	33

РОЗДІЛ 3. ВЗАЄМОДІЯ НЕЙРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ	34
ЗАСОБІВ З НИЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ З	
ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ	
3.1 Взаємодія з алкоголем	35
3.2 Взаємодія з грейпфрутовим соком	40
3.3 Взаємодія з іншими харчовими інгібіторами ферментів СУР	41
3.4 Взаємодія з чаєм, кавою та іншими кофеїнвмісними продуктами	43
3.5 Взаємодія з мінеральними речовинами	44
3.6 Інші види взаємодії	44
Висновки до розділу 3	45
Загальні висновки	47
Список літератури	48

## ВСТУП

Серйозною проблемою, що постає при застосуванні лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом є невеликий діапазон дозування для забезпечення належної ефективності та можливого токсичного прояву на організм. Проблема стає особливо жорстко, коли продукти харчування можуть вплинути на ефективність та безпечність такого лікарського засобу, що потенційно може призвести до небезпечних для життя наслідків. Така взаємодія пояснюється тим, що компоненти їжі можуть вплинути на фармакокінетичні та фармакодинамічні характеристики препарату.

Такі взаємодії можуть призводити до посилення фармакологічного ефекту, або навпаки, до зниження ефективності лікування, в деяких випадках до посилення або виникнення небажаного побічного ефекту. Вивчення взаємодії між лікарськими засобами та компонентами продуктів харчування перспективний напрямок сучасних досліджень, оскільки для багатьох лікарських препаратів ці дані досить обмежені.

*Метою кваліфікаційної роботи є вивчення та узагальнення даних сучасних наукових літературних джерел, виділення важливих аспектів взаємодії для оптимального поєднання нейротропних лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом з продуктами харчування, деякими напоями та алкоголем, для мінімізації негативного впливу на організм. Метою даного дослідження є вивчення можливого впливу окремих компонентів їжі на фармакодинаміку та фармакокінетику лікарських засобів при одночасному застосуванні, а також встановлення умов, за яких результати медикаментозної терапії погіршуються або покращуються.*

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

– Здійснити аналіз літературних джерел щодо переліку лікарських засобів нейротропної дії, які мають низький терапевтичний індекс,

особливостей їх хімічної будови, механізму дії та можливих побічних реакцій, що пов'язані з їх прийомом;

– Вивчити основні підходи до фармацевтичного аналізу лікарських субстанцій даної групи;

– Систематизувати та узагальнити дані сучасних наукових джерел щодо особливостей взаємодії нейротропних лікарських засобів з продуктами харчування або їх окремими компонентами;

– На підставі одержаних результатів сформуванати перелік рекомендацій щодо раціонального поєднання лікарських засобів нейротропної дії з їжею.

*Об'єкт дослідження* – нейротропні препарати, які мають низький терапевтичний індекс.

*Предмет дослідження* – вивчення аспектів взаємодії компонентів продуктів харчування з нейротропними лікарськими засобами та розробка рекомендацій щодо раціональної фармакотерапії, для попередження небажаних взаємодій.

*Методи дослідження* – аналіз джерел літератури у мережі Internet. Здійснено електронний аналіз публікацій основних науко-метричних баз: Willey, ScienceDirect, Google Scholar, Research Gate, NCBI, PubMed, Ovid MEDLINE, Cochrane Library, Web of Science, EBSCO, Scopus. Пошук проводився з використанням різних комбінацій наступних термінів: «низький терапевтичний індекс», «взаємодія нейротропних препаратів з їжею», «вплив їжі на метаболізм лікарських препаратів», «взаємодія лікарських засобів», «фармакокінетична взаємодія» тощо. Особлива увага приділялась науковим статтям, опублікованим після 2014 року.

*Практичне значення отриманих результатів.* Використання наданих рекомендацій щодо раціонального комбінування продуктів харчування та нейротропних препаратів, для покращення клінічної ефективності терапії. Що, в свою чергу, дозволить знизити ризики появи побічних ефектів та токсичного впливу, та отримані бажані результати лікування. Застосування таких результатів має велике практичне значення.

*Наукова новизна* виявляється у впорядкуванні актуальних наукових відомостей про потенційний вплив складників їжі на біодоступність, фармакокінетику та фармакодинаміку нейротропних медикаментів з низьким терапевтичним індексом, на основі вивчених даних, створення сучасних настанов, щодо їх коректного комбінування.

*Структура та обсяг кваліфікаційної роботи.* Робота складається зі вступу, трьох розділів, висновку за кожним розділом, загальних висновків, списку використаної літератури, який містить 65 джерел. Основний текст роботи розміщено на 47 сторінках і містить 6 рисунків.

# РОЗДІЛ 1

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НИЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ

### (Огляд літератури)

Терапевтичний індекс (ТІ; також відомий як терапевтичне співвідношення) – це співвідношення, яке порівнює концентрацію в крові, при якій препарат викликає терапевтичний ефект, з концентрацією, що спричиняє смерть (у дослідженнях на тваринах) або токсичність (у дослідженнях на людях). У дослідженнях на тваринах ТІ можна розрахувати як летальну дозу препарату для 50 % популяції (LD50), поділену на мінімальну ефективну дозу для 50 % популяції (ED50), тобто  $TI=LD50/ED50$ . Це «академічне» визначення ТІ легко використовувати в доклінічних експериментах, але у клінічній практиці це має різні інтерпретації, оскільки визначення терапевтичного та/або токсичного ефекту як у тварин, так і у людей сильно залежить від типу терапевтичного або токсичного ефекту що розглядається [1].

#### *1.1. Використання поняття «терапевтичний індекс» у клінічній практиці*

У клінічній практиці ТІ – це діапазон доз, при яких лікарський засіб виявився ефективним у клінічних дослідженнях для середнього числа учасників без неприйнятних побічних ефектів. Для більшості препаратів цей діапазон досить широкий, а максимальна концентрація препарату в плазмі ( $C_{max}$ ) і площа під кривою «концентрація в плазмі-час» (AUC) досягаються при застосуванні призначенні рекомендованих доз препарату, лежать достатньо вище мінімальної терапевтичної концентрації і достатньо нижче токсичної концентрації. Таким чином, можна очікувати, що в рекомендованих дозах препарати демонструють клінічну ефективність з достатнім запасом безпеки [2].

Діапазон між ED50 і TD50 (це доза, необхідна для досягнення токсичного ефекту у 50% населення) може бути значним, в залежності від лікарського



препарату. Чим більший ТІ, тим безпечніший препарат. І навпаки, препарат з вузьким ТІ зазвичай має велику залежність між концентрацією та ефективністю, токсичністю або і тим, і іншим, так що існує вузько визначений діапазон між ризиком і користю. Зазвичай вважається, що препарат має хороший профіль безпеки, якщо його ТІ перевищує значення 10. Для препаратів з вузьким ТІ існує лише дуже невеликий діапазон доз, при яких препарат чинить позитивний ефект, не викликаючи важких і потенційно смертельних ускладнень, тобто невеликі коливання їх концентрації в плазмі можуть призвести до недостатньої терапевтичної відповіді або появи несприятливих токсичних ефектів. Іноді для них використовують термін «препарати критичних доз», тобто для них характерно порівняно невеликі відмінності в дозі або концентрації можуть призвести до серйозних терапевтичних наслідків та/або серйозних лікарських реакцій. Інші терміни, які також використовують для таких лікарських засобів – «препарати з вузьким терапевтичним вікном», «вузький терапевтичний діапазон», або «вузьке терапевтичне співвідношення» [3].

### *1.2. Нормативне визначення препаратів з вузьким терапевтичним індексом*

На сьогодні Управління з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) не визначає конкретні препарати як препарати з вузьким терапевтичним індексом. Однак у Кодексі федерального регулювання FDA надало визначення препаратів з вузьким терапевтичним співвідношенням, яке базується на медіані летальної та ефективної доз, а саме визначає лікарський засіб як такий, якщо існує менш ніж двократна різниця між середньою летальною дозою (LD50) та середньою ефективною дозою (ED50), або менш ніж двократна різниця між мінімальними токсичними концентраціями (МТС) та мінімальними ефективними концентраціями (МЕС) в крові, а також безпечне та ефективне застосування лікарських засобів вимагають ретельного титрування дозування та моніторингу пацієнта [4, 5].

Однак таке формулювання не є особливо корисним для клініцистів або регуляторних органів. Саме визначення є гнучким, оскільки для встановлення терапевтичного співвідношення використовуються дані, отримані як на тваринах, так і на людях, але саме ці елементи і є його слабкими місцями. Тест LD50 сьогодні не проводиться регулярно, через правові складнощі проведення досліджень на тваринах. Крім того, визначення МТС і МЕС не є обов'язковою при розробці лікарських засобів. Однак важливим є зазначення, про важливість титрування дози та моніторингу стану пацієнта [5].

Канадське бюро охорони здоров'я у проекті настанови щодо препаратів з вузьким терапевтичним індексом 1997 року визначило препарати з вузьким терапевтичним індексом як такі, що мають менш ніж двократну різницю у співвідношенні між найнижчою концентрацією, при якій зазвичай спостерігається клінічна токсичність, та середньою концентрацією, що забезпечує терапевтичний ефект [6, 7].

Таке визначення є більш практичним, оскільки не спирається на значення LD50 і базується на клінічному досвіді застосування препарату. І американське, і канадське визначення є спробою описати ситуацію, коли відносна ширина «індексу» визначає, чи є препарат препаратом з вузьким терапевтичним індексом, чи ні. Таким чином, ефективність і безпеку препарату з вузьким терапевтичним індексом можна розглядати як функцію крутизни його залежності «доза-відповідь» і ступеня розділення концентрацій, які викликають терапевтичні та дозообмежувальні побічні ефекти [5].

Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) визначило препарати з вузьким терапевтичним індексом як такі, у яких невеликі зміни дози можуть спричинити коливання рівнів у плазмі вище або нижче меж терапевтичного діапазону, і для яких надмірне або недостатнє дозування має серйозні клінічні наслідки. З цього випливає, що необхідно індивідуальне титрування дози та моніторинг рівня у плазмі [8].

Отже поняття низький терапевтичний індекс є важливим для правильного використання лікарських засобів у медичній практиці. Воно використовується

клініцистами з суб'єктивним але корисним уявленням про те, що дози ліків або концентрації в плазмі крові пов'язані з бажаною терапевтичною відповіддю, знаходяться в близькій до тих, що асоціюються з побічними реакціями. Поняття низький терапевтичний індекс також використовується регуляторними органами з контролю за лікарськими засобами в контексті попереджень щодо безпеки лікарських засобів у короткій характеристиці лікарського засобу, а також у короткій характеристиці дозволених препаратів, а також у контексті настанов і регуляторних стандартів для досліджень біоеквівалентності [3].

### *1.3. Препарати, що мають низький терапевтичний індекс*

На даний момент немає чіткого консенсусу щодо термінології, визначення або характеристик того, що є препаратом вузького терапевтичного індексу. FDA утримується від публікації списку препаратів з вузьким терапевтичним індексом з низки причин, включаючи, але не обмежуючись, той факт, що всі такі списки мають певний ступінь упередженості в них і той факт, що ліки з вузьким терапевтичним індексом не можна групувати за простими критеріями. Величина чи тяжкість клінічного результату як наслідок або терапевтичної неефективності препарату, або токсичності визначає препарат як такий, що має вузький терапевтичний індекс [5].

Приклади препаратів з низьким терапевтичним індексом або препарати критичних доз віднесені до таких у різних країнах:

- Канадське бюро охорони здоров'я (Health Canada) – дигоксин, флекаїнід, літій, фенітоїн, сиролімус, такролімус, циклоспорин, теофілін та варфарин;
- Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) – такролімус, сиролімус, циклоспорин;
- Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) – варфарин, такролімус, сиролімус, фенітоїн, карбамазепін, левотироксин та інші;
- Японське фармацевтичне та харчове бюро з безпеки харчових продуктів (MHLW/PMDA) – априндин, карбамазепін, кліндаміцин,

клоназепам, клонідин, циклоспорин, дигітоксин, дигоксин, дизопірамід, етинілестрадіол, етосуксимід, гуанетидин, ізопреналін, літій, метотрексат, фенобарбітал, фенітоїн, празозин, примідон, прокаїнамід, хінідин, сульфонілсечовина, антидіабетичні препарати, такролімус, сполуки теофіліну, вальпроєва кислота, варфарин, зонізамід, глібузол.

Лікарські засоби, які володіють нейротропною дією та описані у літературних джерелах, як такі, що мають низький терапевтичний індекс:

Препарати літію – карбонат літію, цитрат літію використовуються для лікування маніакальних епізодів біполярного розладу.

Похідні гідантоїну – фенітоїн, фосфенітоїн протиепілептичні, протисудомні препарати, що використовуються для профілактики та контролю різних типів судом.

Барбітурати – тіопентал, який використовується для індукції загальної анестезії; фенобарбітал протисудомний засіб, що використовується для лікування всіх типів судом.

Трициклічні антидепресанти – бутриптилін, амітриптиліноксид, амінептин, досулепін, дибензепін, кломіпрамін, дезипрамін, нортриптилін, триміпрамін, протриптилін, амоксапін, амітриптилін, іміпрамін, тіанептин, опіпрамол показані при лікуванні депресивних розладів.

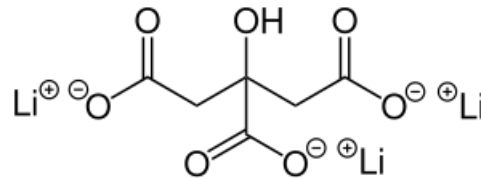
Похідні дифенілбутилпіперидину – пімозид антипсихотичний засіб, який використовується для лікування виснажливих моторних і звукових тиків у пацієнтів із синдромом Туретта.

Похідні валеріанової кислоти – вальпроєва кислота протисудомний засіб, який використовується для контролю складних парціальних нападів, простих і складних абсансів.

Похідні карбоксаміду – карбамазепін протисудомний засіб, який використовується для лікування різних типів судом і болю внаслідок невралгії трійчастого нерву.

### 1.3.1. Препарати літію

Для лікування маніакальних станів солі літію застосовуються з 1949 року. У здорових людей іонізований літій в терапевтичній концентрації не чинить психотропної дії, тобто не викликає ейфорії, седативного ефекту або депресії. Проте при біполярно-афективному розладі літій виявляє антиманіакальні і нормотимічні властивості – нормалізує настрій при манії і депресії [9].



**Літію цитрат**

Призначають препарати літію – карбонат літію ( $\text{Li}_2\text{CO}_3$ ) та цитрат літію для купування гострої манії і попередження рецидиву біполярно-афективного психозу. Препарати літію приймають всередину в таблетках і капсулах.

Механізм дії препаратів пов'язаний із здатністю іонів літію, проникаючи в нейрони через натрієві канали, викликати одиночний потенціал дії. Літій не виводиться з клітин за участі натрій-калій залежної АТФази, тому концентрація іонів літію поступово вирівнюється між позаклітинним та внутрішньоклітинним середовищем. В результаті затримки іонів літію в клітинах змінюється трансмембранний транспорт іонів натрію і калію і, як наслідок, порушуються електричні процеси в мембрані. В ЦНС літій гальмує викликану іонами кальцію деполяризацію і прискорює нейрональне захоплення і пресинаптичне депонування дофаміну та норадреналіну. Під дією препаратів літію у гіпокампі збільшується виділення серотоніну, синтез ацетилхоліну активується. Також літій інактивує G-білки, які регулюють активність гуанілатциклази та аденілатциклази. Інгібування ферментів призводить до зменшення продукції вторинних месенджерів – циклічного аденозинмонофосфату (цАМФ) і циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) [9].

Побічні ефекти, які виявляють препарати літію: сонливість, периферичні набряки, нудота, блювота, діарея, алергічні реакції, вугреподібний висип. Літій може викликати симптоми нефрогенного нецукрового діабету та гіперфункції

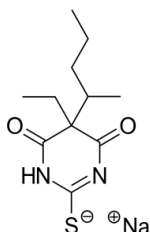
паращитоподібної залози. При тривалій терапії препаратами літію створюється небезпека розвитку хронічного інтерстиціального нефриту, нейтрофільного лейкоцитозу, статевої дисфункції у чоловіків. У рідкісних випадках може з'являтися інсуліноподібний ефект [9].

Препарати літію мають малу широту терапевтичної дії, тому необхідно контролювати концентрацію іонів літію у плазмі. Для ефективної і безпечної терапії гострої манії необхідно підтримувати концентрацію іонів літію 0,9-1,1 ммоль/л, для профілактики рецидиву біполярно-афективного психозу – 0,6-0,75 ммоль/л. Інтоксикація може виникати при перевищенні терапевтичної концентрації в 2-3 рази [9].

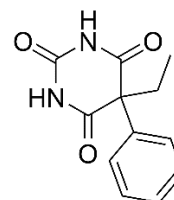
### 1.3.2. Похідні барбітурової кислоти

В основі хімічної структури похідних лежить піримідиновий цикл з атомами кисню у положеннях 2, 4, 6 або з атомом сірки у положенні 2 та атомами кисню у положеннях 4, 6, що утворює барбітурову або тіобарбітурову кислоти відповідно.

Тіопентал натрію проявляє короткочасну сильну седативну, снодійну, помірну міорелаксуючу та слабку анальгезуючу дію. Тіопентал може застосовуватись в якості самостійного загального анестетику для дуже короткого операційного втручання. Препарат застосовується у вигляді ін'єкційного розчину [10, 11, 12, 13].



**Тіопентал (Тіопентал натрію)**



**Фенобарбітал**

Фенобарбітал відомий своєю сильною антиконвульсантною дією, яка знижує активність нейронів у епілептичних зонах. Він діє як індуктор ферментів, підсилюючи роботу монооксигеназної ферментної системи. Фенобарбітал також відомий своїм седативним ефектом. Він пригнічує

активність моторних зон кори та підкірки головного мозку. Цей препарат збільшує концентрацію ендogenousного інгібіторного медіатора ГАМК в ЦНС, зменшуючи тим самим збудливу дію амінокислот (наприклад, глютамату та аспартату) на ЦНС. Фенобарбітал приймається перорально у формі таблеток [10].

Механізм дії барбітуратів полягає в подовженні періоду відкриття ГАМК-залежних каналів на постсинаптичних мембранах нейронів головного мозку шляхом зв'язування з окремим сайтом рецептора, пов'язаним з іонопором хлорид-іонів на ГАМК<sub>A</sub> рецепторі, збільшуючи тривалість часу, протягом якого іонопор хлорид-іонів відкритий, пропускаючи іони хлориду в клітини мозку. Це призводить до збільшення негативного заряду та зміни напруги в клітинах мозку і продовження постсинаптичної гальмівної дії ГАМК в таламусі. Тіопентал, також діє, зменшуючи потік кальцію між мембранами [10, 12].

Побічними ефектами є астенія, запаморочення, слабкість, атаксія, порушення координації рухів, ністагм, галюцинації, депресія, гіперкінез (у дітей), парадоксальне збудження, безсоння (переважно у дітей, осіб літнього віку), зниження концентрації уваги, підвищена втомлюваність, сонливість, сплутаність свідомості, сповільненість реакцій, головний біль, когнітивні порушення [10, 11, 12, 13, 14].

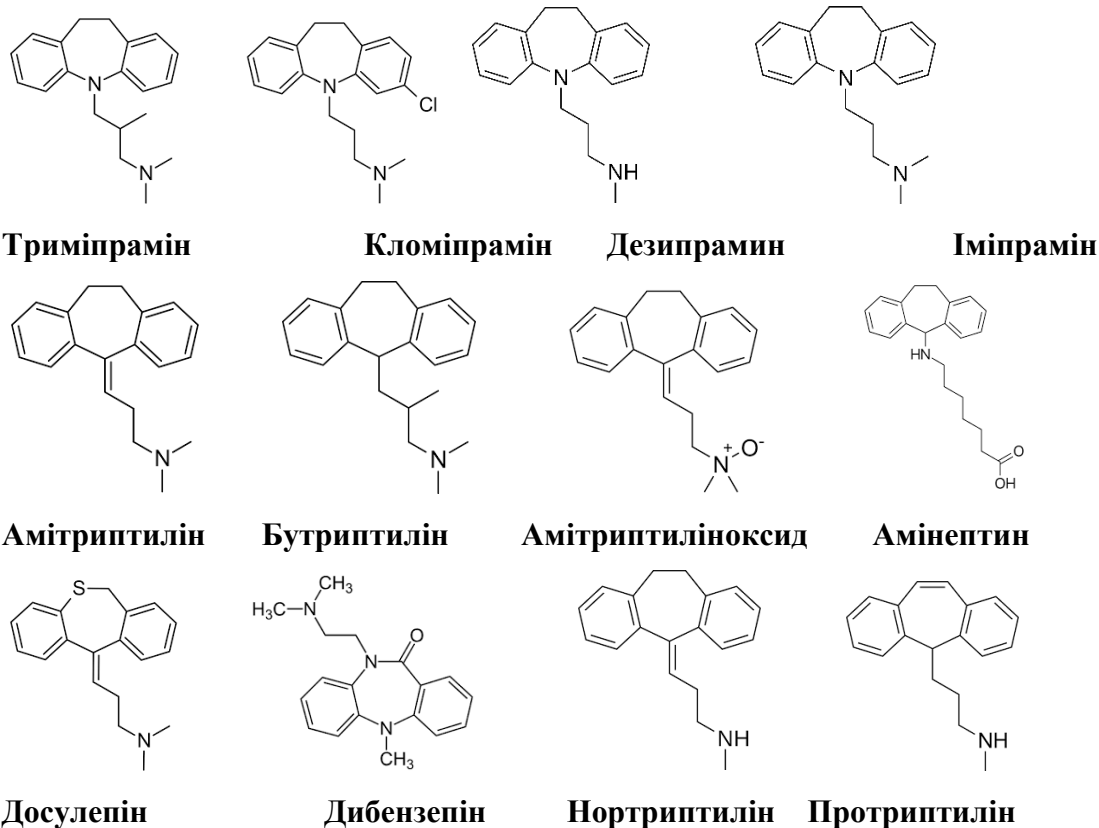
Побічні ефекти, пов'язані із застосуванням фенобарбіталу, виникають у широкому діапазоні доз. В деяких дослідженнях, що оцінювали взаємозв'язок між дозою або концентрацією в плазмі та розвитком побічних ефектів, більшість побічних ефектів виникали у суб'єктів із загальним рівнем фенобарбіталу в сироватці крові на рівні або нижче стандартного прийнятого терапевтичного діапазону 15-40 мкг/мл. Дослідники виявили значний зв'язок між кількістю супутніх протиепілептичних засобів (фенітоїну, карбамазепіну та бензодіазепінів) та появою побічних ефектів [10, 12].

Кількісно визначити терапевтичний індекс фенобарбіталу виявилось досить складно, оскільки є суб'єкти, які успішно лікуються фенобарбіталом із рівнями нижче стандартного прийнятого терапевтичного діапазону, а є багато

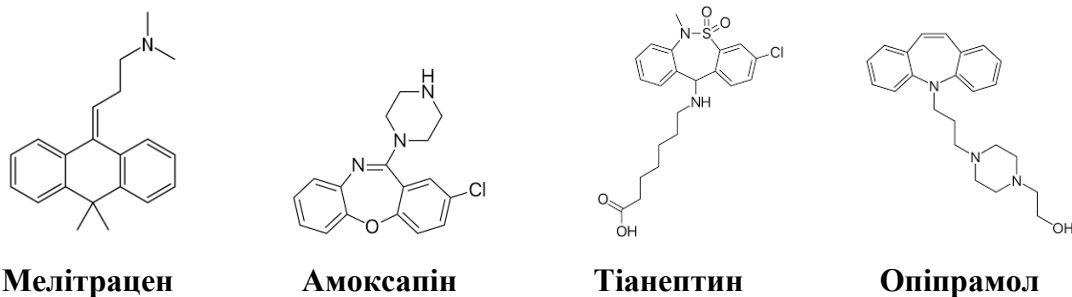
суб'єктів, які відчувають побічні ефекти, незважаючи на те, що рівні препарату в сироватці крові знаходяться в межах цього діапазону. Таким чином, дослідження, що оцінюють ефективність і безпеку фенобарбіталу, часто змішуються з супутнім лікуванням іншими протиепілептичними препаратами [15].

### 1.3.3. Трициклічні антидепресанти

Трициклічні антидепресанти (рис.1.1.) є похідними дибензоциклогептадієна (амітриптилін, бутриптилін, амітриптиліноксид, амінептин, нортриптилін, протриптилін, мелітрацен), дибензазепіну (кломіпрамін, триміпрамін, дезипрамин, іміпрамін), дибензотієпіну (досулепін), дибензодіазепіну (добензепін), дибензооксазепіну (амоксапін), та атипові трициклічні антидепресанти похідні діоксидибензотіазепіну (тіанептин) та опіпрамол, який є похідним дибензазепіну [10, 12, 16].







Мелітрацен

Амоксапін

Тіанептин

Опіпрамол

Рис. 1.1. Трициклічні антидепресанти

Препарати цієї групи, що є похідними дібензоциклогептадієна засовуються для лікування комплексних тривожно-депресивних розладів, нейропатичних болей, хронічного головного болю напруження, фіброміалгії тощо. В якості препаратів першої лінії проти депресивних розладів використовують рідко, через високу токсичність при передозуванні. Використовують, як препарати другої лінії, при неефективності інших антидепресантів [10, 12].

Лікарські сполуки похідні дібензазепіну використовуються для лікування obsесивно-компульсивного розладу та розладів з obsесивно-компульсивним компонентом, таких як депресія, шизофренія, синдром Туретта, заїкання, головна біль напруги, аутистичні порушення. Кломіпрамін не впливає на настрій або збудження у людей, що не страждають депресією, але може викликати седативний ефект. У людей з депресією кломіпрамін позитивно впливає на настрій [12, 16].

В основному застосовуються пероральні та парентеральні лікарські форми.

Механізм дії трициклічних антидепресантів полягає в інгібуванні зворотного пресинаптичного захоплення норадреналіну та серотоніну, у результаті чого збільшується вміст нейромедіаторів у синаптичних щілинах, нейрональні зв'язки покращуються, що веде до нормалізації роботи адренергічної та серотонінергічних систем. Крім того вони мають спорідненість до  $\alpha$ -адренергічних, гістамінових, мускаринових холінергічних, серотонінових 5-НТ, N-метил-d-аспарататних (NMDA) та опіюїдних рецепторів. Блокада адренорецепторів і 5-НТ-рецепторів, є вірогідним механізмом допоміжної

аналгетичної дії на периферичному рівні у пацієнтів з фіброміалгією. Ще один вірогідний механізм анальгезії – препарати пригнічують захоплення аденозину нейронами, що стимулює аденозинові рецептори A1 центральної нервової системи на периферичному рівні [16, 17, 18].

Опіпрамол, атипичний трициклічний антидепресант, відрізняється від більшості інших трициклічних антидепресантів, оскільки він не є інгібітором зворотного захоплення моноамінів. Він переважно виступає як сигма-ліганд, виявляючи високу спорідненість до місць зв'язування сигма-рецепторів (тип 1 і тип 2) і виконує антагоністичну дію на гістамінові H1-рецептори. Його спорідненість з 5-HT<sub>2A</sub> серотоніновими рецепторами, D<sub>2</sub>-дофаміновими рецепторами та  $\alpha$ -адренергічними рецепторами є незначною [10].

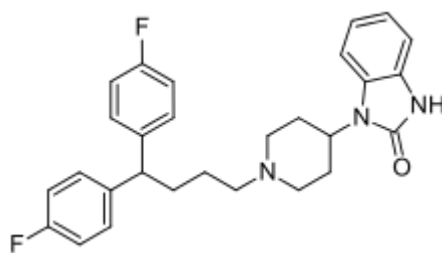
Ще один атипичний трициклічний антидепресант тіанептин, відомий як повний агоніст  $\mu$ -опіоїдних рецепторів. Його антидепресивні властивості проявляються через ГАМКергічні нейрони. Вважається, що основні клінічні ефекти тіанептину зумовлені модуляцією цих рецепторів. Тіанептин збільшує пресинаптичне зворотне захоплення серотоніну і непрямо впливає на зміну активності глутаматергічних рецепторів (AMDA і NMDA), сприяючи вивільненню мозкового нейротрофічного фактора (BDNF). Він також збільшує поглинання серотоніну (5-HT) та 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-HIAA) в тканинах головного мозку [10].

Для трициклічних антидепресантів характерним є ряд побічних ефектів, таких як: тривога, головний біль, неспокій, сплутаність свідомості, галюцинації, дезорієнтація, марення, нічні кошмари, атаксія, парестезії, тремор; ослаблення серцевих скорочень, тахікардія, аритмія, ортостатична гіпотензія; підвищення внутрішньочного тиску, мідріаз, ослаблення зорової акомодатії, сухість у роті, розслаблення сечового міхура, пригнічення перистальтики кишечника, парадоксальне збільшення потовиділення. У великих дозах при тривалому застосуванні трициклічні антидепресанти можуть викликати агранулоцитоз, тромбоцитопенію, холестатичну жовтяницю, збільшують масу тіла. У чоловіків

може спостерігатись порушення ерекції і еякуляції. Побічні ефекти можуть виникати у 5% молодих хворих і у 30% літніх [9, 10, 16].

#### 1.3.4. Похідні дифенілбутилпіперидину

Типовим антипсихотиком, що є похідним дифенілбутилпіперидину є пімозид. Проявляє антипсихотичний, гіпотермічний, протиблювотний, адреноблокуючий, каталептогенний, седативний, гіпотензивний ефекти [14].



**Пімозид**

Препарат потенціює дію снодійних препаратів і анальгетиків. Пімозид може використовуватись для лікування шизофренії параноїдальних станів, є одним з основних препаратів при терапії важких рухових і вербальних тиків у пацієнтів із синдромом Туретта. Крім того, було виявлено, що пімозид ефективний при лікуванні деяких дисморфічних розладів тіла, метастатичної меланоми, трихотілломанії, а також трійчастої та постгерпетичної невралгії [19].

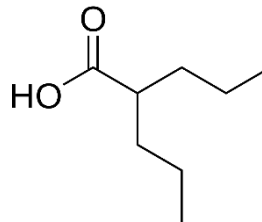
Застосовують таблетовані форми пімозиду.

За механізмом дії пімозид зв'язує та інгібує дофамінові рецептори D2 у ЦНС тим самим зменшуючи нейротрансмісію дофаміну та зменшуючи виникнення рухових та голосових тиків. Крім того, пімозид блокує а-адренергічні та 5-HT<sub>2</sub>-рецептори. Вважається, що здатність пімозиду пригнічувати моторні та звукові тики при синдромі Туретта є функцією його дофамінергічної блокуючої активності. Він також блокує потенціал-керовані кальцієві канали і діє як антагоніст опіатних рецепторів. Має потужну блокуючу активність Т-каналів, що припускає застосування препарату для лікування вісцерального больового синдрому [20].

Одним з його основних побічних ефектів є подовження інтервалу QT, оскільки він є сильним антагоністом калієвого іонного каналу, що викликає значне подовження інтервалів QT що веде до значної гіпотонії. Екстрапірамідні реакції, такі як акатазія, симптоми паркінсонізму, інші ефекти, такі як безсоння, анорексія, втрата ваги та вегетативні ефекти, спостерігалися рідше, а також були рідкісні випадки висипу, гіпотонії та глюкозурії. Пімозід може знизити судомний поріг як у хворих на епілепсію, так і у неепілептичних пацієнтів [11, 12, 19, 21, 22, 23].

### 1.3.5. Похідні валеріанової кислоти

Типовим представником похідних валеріанової кислоти є вальпроєва кислота. Виявляє значну протисудомну, нейропротекторну дію, проявляє ефект, що стабілізує настрій. Проявляє також антипроліферативний ефект та протипухлинну дію [12, 24].



**Вальпроєва кислота**

Вальпроєву кислоту застосовують в якості монотерапії або як додатковий засіб для лікування епілептичних нападів, простих і складних абсансів, лікування мігрені, в якості додаткового препарату для лікування біполярного розладу. Через антипроліферативну активність, вальпроєва кислота може застосовуватись для лікування онкологічних захворювань, а саме при онкологічних захворюваннях простати та молочних залоз [12].

Через нейропротекторну активність може застосовуватись як додатковий засіб для лікування ішемічного інсульту [12, 24, 25].

Препарат існує у формі таблеток, капсул та ін'єкційних формах [12].

Вальпроєва кислота реалізує свою дію на ЦНС шляхом потенціювання інгібуючої дії гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) за допомогою запобігання

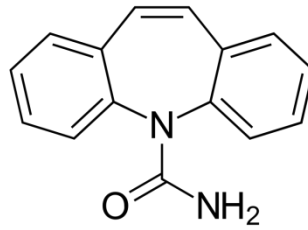
деградації ГАМК, придушення метаболізму ГАМК та її стимулювання. Крім того, вальпроєва кислота продовжує стимуляцію, опосередковану N-метил-D-аспартатом (NMDA), з інгібуванням кальцієвих та натрієвих каналів. Препарат посилює синтез ГАМК за рахунок стимуляції дії декарбоксилази глутамінової кислоти, ферменту, який бере участь у біосинтезі ГАМК, і шляхом уповільнення його метаболізму через пригнічення ГАМК-трансамінази та напівальдегіддегідрогенази, які метаболізують ГАМК. Нейропротекторний механізм вальпроєвої кислоти реалізується за рахунок блокуючої дії на деацетилазу гістонів (HDAC), що призводить до активації транскрипції антиапоптичних і нейрональних шляхів виживання та інгібування факторів, що сприяють гибелі нейронів. Антипроліферативний ефект викликається за рахунок інгібування ферментів, що беруть участь у продукції пухлинних клітин [12, 25].

Побічні ефекти вальпроєвої кислоти проявляються у вигляді нудоти, блювоти, діареї, порушенням функції печінки та підшлункової залози, ізольованому ступорі, атаксією, тремором, седацією. Особливістю вальпроєвої кислоти є те, що вона є одним з сильніших тератогенних агентів серед протиепілептичних та протисудомних препаратів, що призводить до значних пороків нервової трубки плода, порушенням розвитку опорно-рухового апарату, пороків серцево-судинної системи плоду [12, 24].

Концентрації вальпроатів, що асоціюються з адекватним зниженням частоти нападів, варіюють у широкому діапазоні, а токсичний і терапевтичний діапазони майже не перетинаються. Таким чином, важко оцінити терапевтичний індекс. Клініцисти не проводять терапевтичний лікарський моніторинг послідовно [15].

### *1.3.6. Похідні карбоксаміду*

Типовим представником похідних карбоксаміду є карбамазепін. Проявляє протиепілептичну, протисудомну, нормотимічну дію.



### Карбамазепін

Препарат застосовується для лікування епілепсії, лікування маніакальних епізодів та змішаних маніакально-депресивних епізодів пов'язаних з біполярним розладом, шизофренії, болю, що пов'язаний з невралгією трійчастого нерву, для лікування парціальних нападів зі складними симптомами та генералізованих тоніко-клонічних нападів, в деяких випадках використовується для лікування синдрому відміни алкоголю [12, 26].

Препарат використовують у вигляді таблеток [12].

Механізм дії карбамазепіну полягає у пригнічванні активації натрієвих каналів блокуючи потенціалзалежні натрієві канали в мембранах нейронів. З'єднуючись з ними, карбамазепін попереджує потенціали дії, тим самим блокує нервову передачу і викликає протиепілептичні та протисудомні ефекти. Вважається, що при біполярному розладі карбамазепін збільшує обмін дофаміну і збільшує передачу ГАМК, що може мати місце для лікування маніакальних і депресивних симптомів [12, 27].

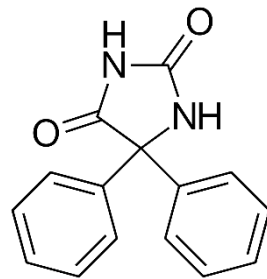
Карбамазепін проявляє свої побічні реакції у вигляді нудоти, блювання, діареї, апластичної анемії, лейкопенії, гіпонатріємії (одна з найчастіших причин припинення прийому), гепатотоксичності, алергічних реакцій, атаксії, запаморочення, нечіткості зору, диплопії, головного болю. Зрідка може викликати тяжкі побічні реакції у вигляді синдрому Стівена-Джонсона, токсичного епідермального некролізу. Карбамазепін також є тератогенною сполукою [12, 27].

Інформація з медичної літератури загалом підтверджує загальноприйнятий терапевтичний діапазон карбамазепіну 4-12 мкг/мл. Однак, як повідомляється, відповідь на терапію карбамазепіном варіабельна, і пацієнтам можуть знадобитися нижчі або вищі концентрації препарату в

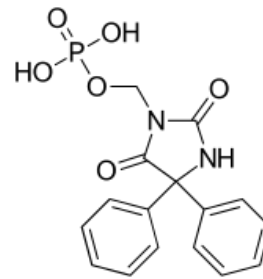
сироватці крові для досягнення адекватного контролю над нападами. Наявна інформація свідчить про те, що приблизний терапевтичний індекс карбамазепіну становить 3. Однак для безпеки пацієнта в певних ситуаціях, наприклад, коли у пацієнта виникають побічні ефекти або проривні епілептичні напади, може знадобитися терапевтичний лікарський моніторинг. Для визначення того, чи може карбамазепін потребувати суворіших критеріїв біоеквівалентності в цих випадках, необхідні додаткові дані, окрім оглядів літератури [15].

### 1.3.7. Похідні гідантоїну

До похідних гідантоїну (гліколілсечовини) відносяться фенітоїн та фосфенітоїн. Препарати проявляють значну протиепілептичну, протисудомну, помірну протиаритмічну та міорелаксуючу дії [12].



Фенітоїн



Фосфенітоїн

Фенітоїн застосовується для лікування та профілактики генералізованих тоніко-клонічних (великих) нападів, складних парціальних нападів, а також лікування епілептичного статусу. Також застосовується для лікування шлуночкових екстрасистолій [10, 12, 28].

Фосфенітоїн є проліками фенітоїну, що застосовується лише у стаціонарі. Фосфенітоїн показаний для лікування генералізованого тоніко-клонічного епілептичного статусу, профілактики та лікування судом, що виникають під час нейрохірургічних операцій у дорослих пацієнтів. Фосфенітоїном можна на короткий час замінити фенітоїн коли його пероральне введення на даний час неможливо [12].

Фенітоїн існує у пероральних формах у вигляді капсул та таблеток [12].

Фосфенітоїн є водорозчинною формою фенітоїну тому його застосовують у вигляді ін'єкцій [12].

Механізм дії полягає у неспецифічій блокуючій активності натрієвих каналів і дії майже на всі підтипи потенціалзалежних натрієвих каналів. Через неселективність блокуючої активності проявляється антиаритмічна дія [12].

Фенітоїн діє шляхом блокади потенціалзалежних мембранних натрієвих каналів, відповідальних за збільшення потенціалу дії. Ця дія перешкоджає позитивному зворотному зв'язку, який підтримує високочастотні імпульси, що повторюються, тим самим запобігаючи поширенню вогнища нападу [27, 28, 29].

Фосфенітоїн діє аналогічно фенітоїну, але дія проявляється після швидкого метаболізму до фенітоїну [12].

Побічні ефекти препаратів проявляються у вигляді сонливості, диплопії, атаксії, периферичними нефропатіями, нападами психозу, гіпотонією, аритміями, серцево-судинним колапсом, висипами на шкірі, токсичним епідермальним некролізом, синдромом Стівенса-Джонсона, остеопорозом, гіперплазією ясен, мегалобластною анемією, гіпертрихозом [27, 29].

Токсичний і терапевтичний діапазони для фенітоїну значною мірою перекриваються, і в певних групах населення рекомендується проводити терапевтичний лікарський моніторинг. За даними літератури, терапевтичний індекс для фенітоїну становить приблизно 2 [15].

#### *1.4. Терапевтичний лікарський моніторинг*

Одним з важливих досліджень для препаратів з вузьким терапевтичним діапазоном є терапевтичний моніторинг лікарських засобів або терапевтичний лікарський моніторинг. Він спрямований на покращення догляду за пацієнтами шляхом індивідуального коригування дози препаратів, для яких клінічний досвід або клінічні випробування показали, що вони покращують результати в загальних або спеціальних групах населення. Він може базуватися на апріорній фармакогенетичній, демографічній та клінічній інформації та/або на



апостеріорному вимірюванні концентрацій лікарських засобів у крові (фармакокінетичний моніторинг) або біологічних сурогатів чи маркерів кінцевих точок ефекту (фармакодинамічний моніторинг) [30].

Існує багато змінних, які впливають на інтерпретацію даних про концентрацію лікарських засобів: час, шлях і доза введеного препарату, час забору крові, умови обробки та зберігання, точність і достовірність аналітичного методу, достовірність фармакокінетичних моделей і припущень, супутні препарати і, не в останню чергу, клінічний стан пацієнта (тобто захворювання, нирковий/печінковий статус, біологічна толерантність до медикаментозної терапії і т.д.) [30].

Багато різних фахівців (лікарі, клінічні фармацевти, медсестри, науковці медичних лабораторій тощо) залучені до різних елементів моніторингу концентрації лікарських засобів, що є справді мультидисциплінарним процесом. Оскільки неналежне виконання будь-якого з компонентів може серйозно вплинути на корисність використання концентрацій лікарських засобів для оптимізації терапії, організований підхід до всього процесу має вирішальне значення [30].

### **Висновки до розділу 1**

1. Терапевтичний індекс – це діапазон доз, при яких лікарський засіб є ефективним при застосуванні для середньої кількості учасників у клінічних дослідженнях без прояву побічного або токсичного впливу.

2. Обов'язковим критерієм лікування препаратами з низьким терапевтичним індексом є постійний терапевтичний лікарський моніторинг для забезпечення ефективного лікування та контролю кількості препарату у крові для попередження токсичного впливу лікарського засобу.

3. До нейротропних препаратів з низьким терапевтичним індексом відносяться препарати літію, похідні барбітурової кислоти такі як тіопентал та фенобарбітал, похідні гідантоїну такі як фенітоїн та фосфенітоїн, трициклічні антидепресанти, типові антипсихотики такі як пімозид, похідні валеріанової кислоти такі як вальпроєва кислота, похідні карбоксаміду такі як карбамазепін.

4. Описано хімічну будову та характеристичні особливості нейротропних лікарських засобів з низьким терапевтичним індексом, основну фармакологічну дію, механізм дії, основні побічні ефекти, які виникають при їх застосуванні та особливості контролю виникнення таких ефектів.

## РОЗДІЛ 2

### ЗАГАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ФАРМАЦЕВТИЧНОГО АНАЛІЗУ НЕЙРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НИЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ

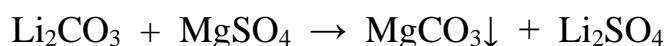
Фармацевтичний аналіз лікарських засобів нейротропної дії з низьким терапевтичним індексом є різноманітним та різноплановим, оскільки препарати мають різну хімічну будову підходи до аналізу описані окремо для кожної представленої сполуки або групи сполук.

#### *2.1. Фармацевтичний аналіз препаратів літію*

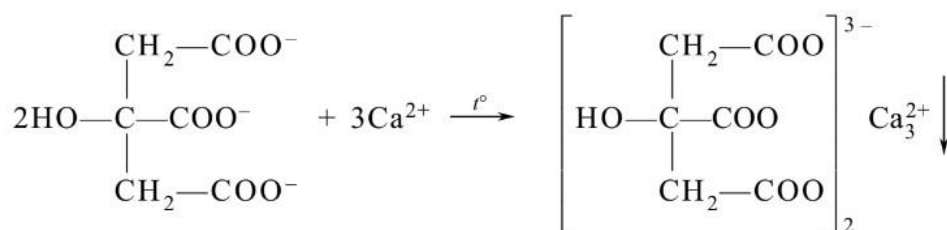
Препарати, літію, що використовуються для лікування ЦНС – літію карбонат  $\text{Li}_2\text{CO}_3$  та літію цитрат  $\text{Li}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ .

Солі літія змочені соляною кислотою забарвлюють полум'я у червоний колір, що не світиться [31].

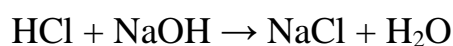
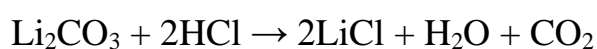
Літію карбонат дає реакцію на карбонати, при кип'ятінні з розчином магнію сульфату насиченим утворюється білий осад [31]:



Літію цитрат дає реакції на цитрати [31]:



Кількісне визначення літію карбонат проводять методом зворотної алкаліметрії, використовуючи розчин метилового оранжевого як індикатор [31].



Літію цитрат ацидиметично у неводному середовищі розчиняючи у безводній оцтовій кислоті, використовуючи розчину нафтолбензеїну як індикатор [31].

## 2.2. Фармацевтичний аналіз похідних гідантоїну

Фенітоїн ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції (рис. 2.1.); визначають температуру плавлення субстанції; методом ТШХ (у системі розчинників: діоксан — гексан (30:75), детекцію плям проводять в УФ-світлі ( $\lambda = 254 \text{ нм}$ ) [31].

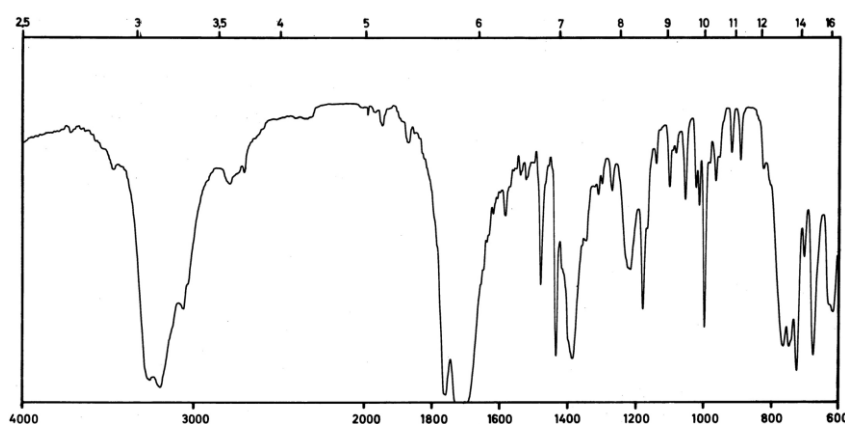
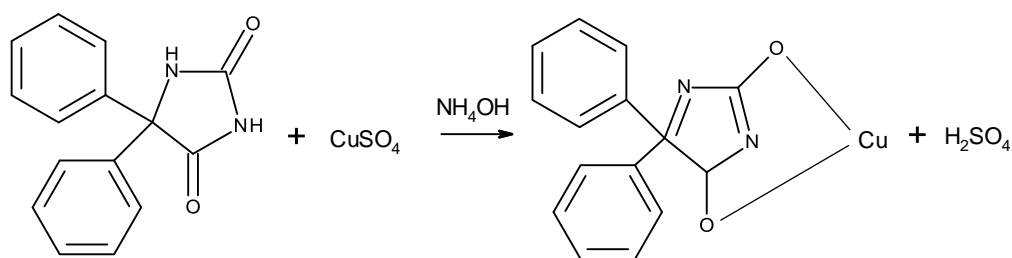
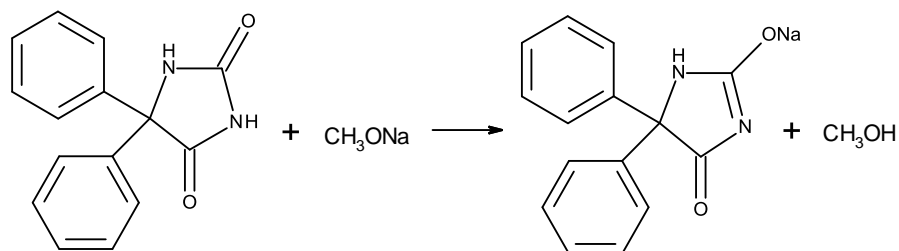


Рис. 2.1. ІЧ-спектр поглинання фенітоїну

При кип'ятінні субстанції з розчином амоніаку та подальшому додаванні сульфату міді (II) випадає осад рожевого кольору [31]:

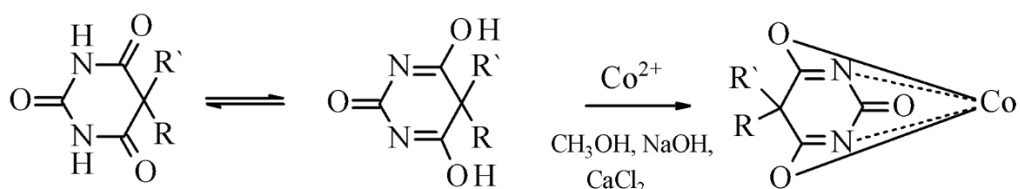


Кількісно визначають методом алкаліметрії в середовищі ДМФА, титрант методу розчин натрію метилату, кінець титрування визначають потенціометрично [31]:

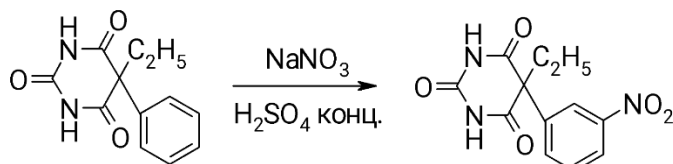


### 2.3. Фармацевтичний аналіз похідних барбітурової кислоти

Здатність утворювати комплекси з солями кобальту використовується фармакопеями як спосіб ідентифікації барбітуратів (групова реакція). При цьому спостерігається утворення фіолетово-синього забарвлення та осаду [32]:



Специфічний фрагмент у структурі фенобарбіталу – фенольний гідроксил – визначають реакцією з натрію нітратом і кислотою сульфатною концентрованою; з'являється жовте забарвлення [32]:



Для фенобарбіталу ДФУ рекомендує визначати температуру плавлення субстанції. Змішують рівні частини субстанції та ФСЗ фенобарбіталу та визначають температуру плавлення одержаної суміші. Різниця між значеннями температур плавлення (що становлять близько 176 °С) не має перевищувати 2 °С [32].

Також ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції, методом ТШХ (у системі розчинників: аміаку розчин концентрований Р – етанол (96 %) Р – метиленхлорид Р (5:15:80); детекцію плям проводять в УФ-світлі ( $\lambda = 254$  нм) [31, 32].

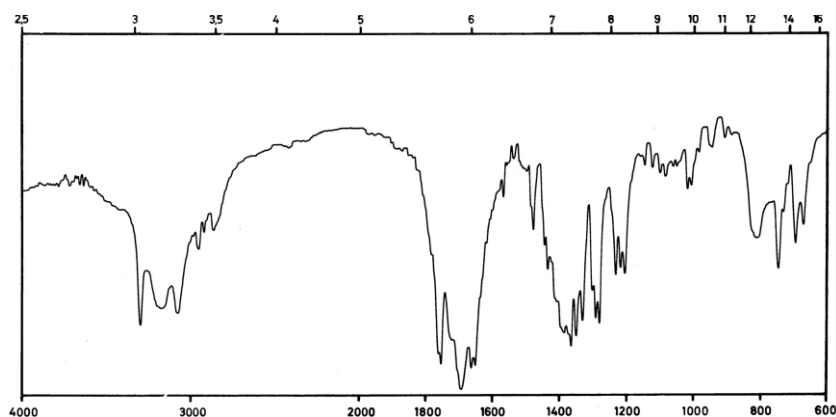
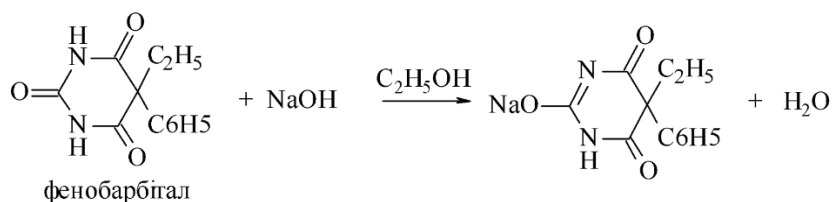


Рис. 2.2. ІЧ-спекр поглинання фенобарбіталу

Кількісне визначення проводять методом алкаліметрії у спиртовому середовищі, кінцеву точку титрування встановлюють потенціометрично [32].



#### 2.4. Фармацевтичний аналіз трициклічних антидепресантів

Згідно з фармакопейними даними для ідентифікації цієї групи препаратів використовують метод ІЧ-спектрофотометрії [31, 32].

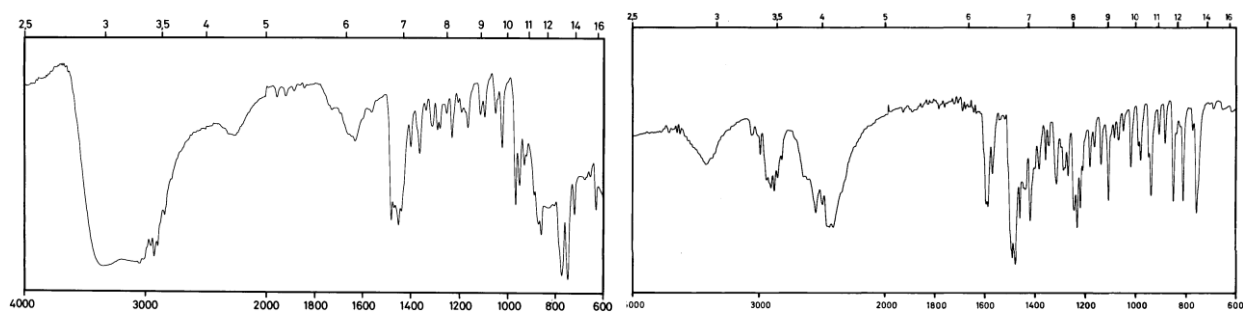
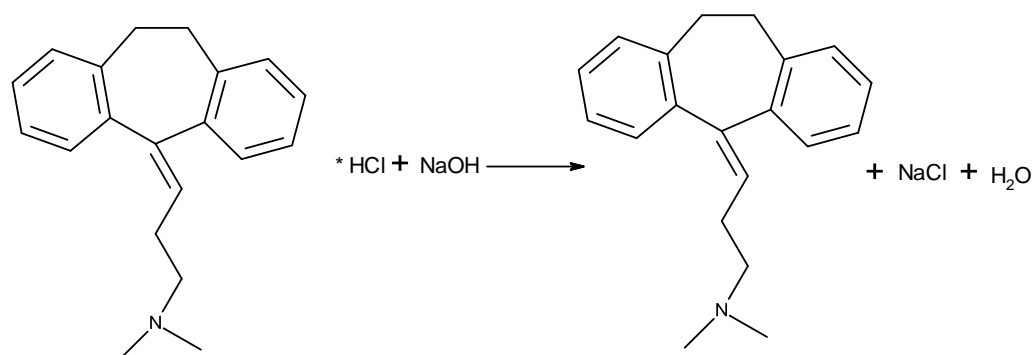


Рис. 2.3. ІЧ-спекри поглинання амітриптиліноксиду та клопіраміну

Кількісне визначення для препаратів, які застосовують у вигляді солей гідрохлоридів проводять методом алкаліметрії у спиртовому середовищі, кінцеву точку титрування встановлюють потенціометрично [32].



### 2.5. Фармацевтичний аналіз похідних дифенілбутилпіперидину

Пімозид ідентифікують за ІЧ-спектром поглинання субстанції (рис. 2.4.); визначають температуру плавлення субстанції 216-220<sup>0</sup>С; методом ТШХ (у системі розчинників: ацетон, метанол (1:9), детекцію плям проводять обробляючи їх парами йоду [31].

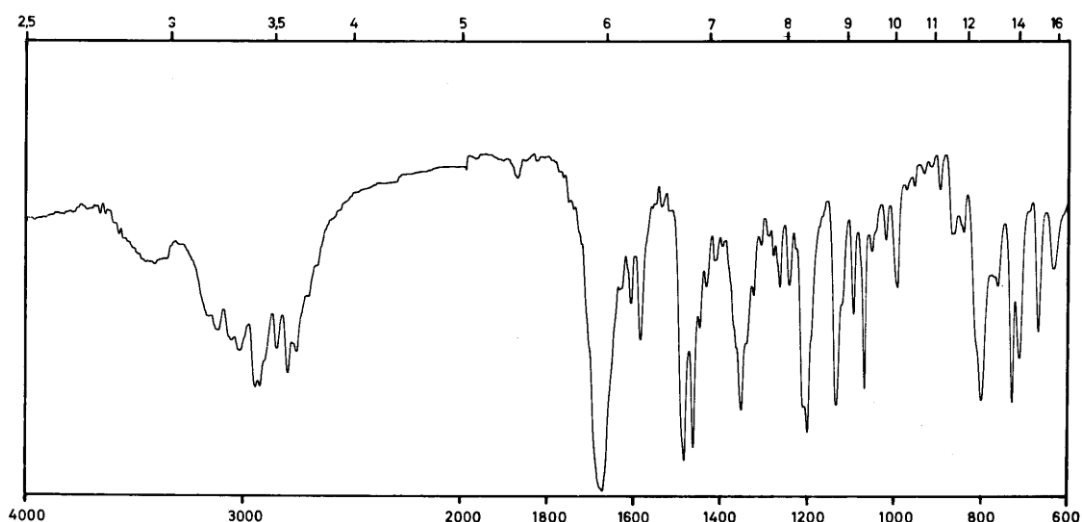
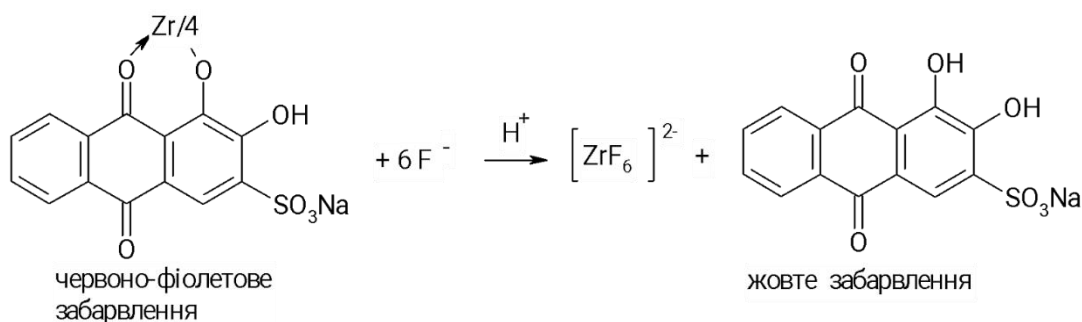
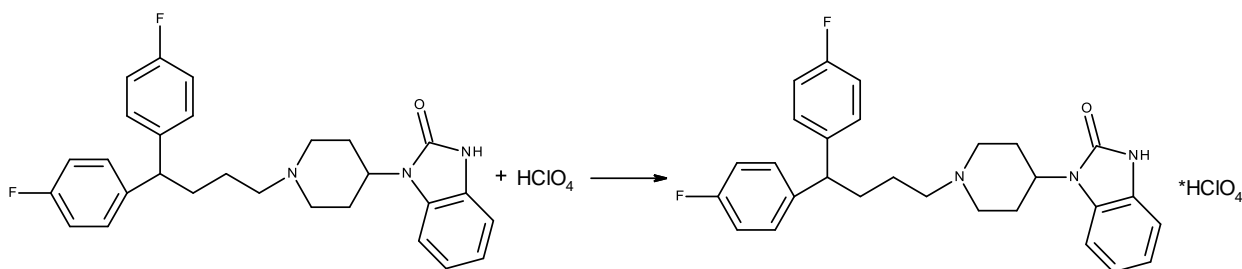


Рис. 2.4. ІЧ-спектр поглинання пімозиду

Наявність фтору в молекулі пімозиду Британська фармакопея пропонує підтвердити після мінералізації реакцією з розчином алізарину у присутності цирконію нітрату в середовищі кислоти хлоридної за утворенням комплексної сполуки цирконію з фторидом і відбувається перехід червоно-фіолетового забарвлення у жовте [31]:

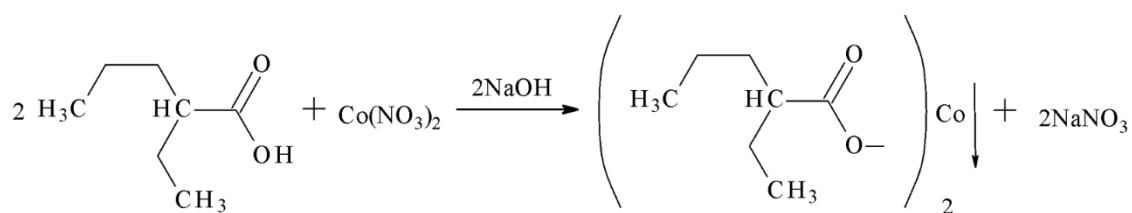


Кількісне визначення рекомендує проводити методом ацидиметрії, розчинники безводна оцтова кислота та метилетилкетон. Титрують розчином хлоридної кислоти, використовуючи розчину нафтолбензеїну як індикатор [31].



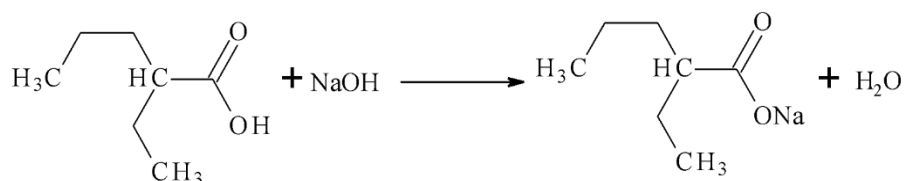
## 2.6. Фармацевтичний аналіз похідних валеріанової кислоти

Ідентифікують вальпроєву кислоту методами ІЧ-спектрофотометрії, ТШХ. Реакцією утворення солі з розчином кобальту (II) нітрату у лужному середовищі (осад фіолетового кольору) [33]:



Для натрієвих солей проводять також реакції на іони натрію.

Кількісний вміст кислоти вальпроєвої визначають методом алкаліметрії у спиртовому середовищі потенціометрично [33]:





## 2.7. Фармацевтичний аналіз похідних карбоксаміду

Згідно вимог ДФУ ідентифікацію карбамазепіну проводять визначаючи температуру плавлення (189-193 °С), а також методом спектрофотометрії в інфрачервоній ділянці спектру [32].

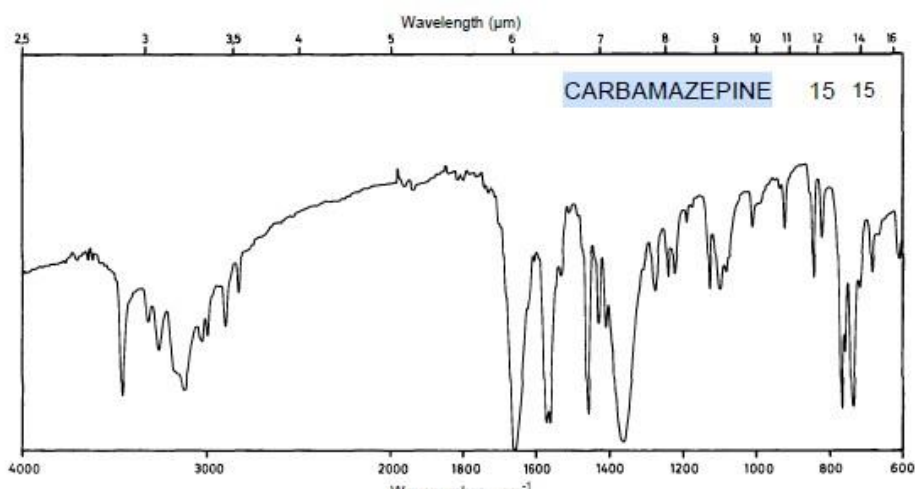


Рис. 2.5. ІЧ-спектр поглинання карбамазепіну

Кількісне визначення проводять рідинною хроматографією [32].

### Висновки до розділу 2

1. У розділі описані основні підходи до фармацевтичного аналізу різних груп лікарських препаратів нейротропної дії, для цього вивчені нормативна документація – Державна фармакопея України та Британська фармакопея.

2. Для ідентифікації препаратів запропоновані хімічні методи – якісні реакції на катіони та аніони, для солей неорганічної та органічної будови.

3. У зв'язку із сучасними підходами до аналізу лікарських сполук, також описані фізико-хімічні методи, такі як абсорбційна спектрофотометрія в інфрачервоній області, тонкошарова хроматографія, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовій і видимій областях.

4. Методи кількісного визначення нейротропних лікарських засобів різноманітні через різну хімічну будову та властивості. Для більшості сполук даної групи використовують методи алкаліметрії та ацидиметрії у неводних розчинниках, а також метод рідинної хроматографії для карбамазепіну.

### РОЗДІЛ 3

## ВЗАЄМОДІЯ НЕЙРОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З НИЗЬКИМ ТЕРАПЕВТИЧНИМ ІНДЕКСОМ З ПРОДУКТАМИ ХАРЧУВАННЯ

Взаємодія харчових продуктів і лікарських препаратів є одною з основних загроз для безпечної та ефективної пероральної фармакотерапії. Для препаратів, що мають низький терапевтичний індекс, така взаємодія може призвести до негативних і, навіть, загрозливих життю наслідків, оскільки будь-який вплив на біодоступність таких препаратів, має ризик значного підвищення їх токсичності.

Оскільки прийом нейротропних лікарських засобів, направлений на регулювання психічних функцій, а лікарські засоби цієї групи застосовують для лікування серйозних психічних розладів, таких як психози, депресія, тривожні розлади, відставання в психічному розвитку, які досить часто супроводжуються порушеннями харчової поведінки. Для деяких препаратів цієї групи, наприклад, нейролептикам та антидепресантам, притаманний такий побічний ефект, як порушення метаболізму та, як наслідок, збільшення маси тіла [34].

Препарати, можуть викликати посилення почуття голоду та, як наслідок, підвищувати споживання їжі, яке фізіологічно регулюється, меланокортином ( $\alpha$ -MSH), лептином, греліном та анорексинами. Також у регуляції голоду бере участь дофамінергічна, опіоїдна, глутаматергічна та ГАМКергічна системи [34].

Трициклічні антидепресанти такі як амітриптилін, кломіпрамін, нортриптилін, досулепін та інші представники цієї групи препаратів можуть викликати значне збільшення маси тіла, механізмом якого є висока спорідненість до  $H_1$ -гістамінових рецепторів [35].

Вони здатні стимулювати апетит та викликати тягу до вуглеводів [18].

Збільшення ваги залежить від дозування, препарату та тривалості застосування антидепресантів.

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, менше впливають на збільшення маси тіла ніж трициклічні антидепресанти або зовсім зменшують вагу [35].

Було виявлено, що деякі пацієнти, що приймали препарати літію могли набирати до 10 кілограмів ваги за перші роки терапії [36].

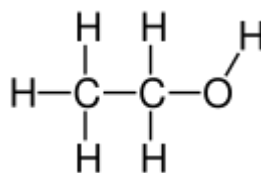
Прийом карбамазепіну може підвищувати масу тіла, хоча і має низький ризик прояву такого побічного ефекту [35].

Зміна ваги тіла може призводити до зміни дії препаратів шляхом зміни об'ємного розподілу. Крім того, деякі систематичні огляди показали, що ожиріння може знижувати активність цитохромів CYP3A4/5, CYP1A2 і CYP2C9 і підвищувати активність CYP2E1. При цьому втрата ваги також впливала на активність ферментів цитохрому P450 і була пов'язана з підвищеною активністю CYP3A4, тоді як CYP1A2 не змінювалася. Дієта, багата вуглеводами або білками, знижувала та підвищувала активність CYP1A2 відповідно. Таким чином, маса тіла та вид харчування можуть впливати на ферментативну активність цитохромів, які відіграють важливу роль у біотрансформації ліків [37].

Відповідно до цього можна зробити висновок щодо непрямой взаємодії між продуктами харчування та вище згаданими лікарськими засобами. Надмірне споживання висококалорійної їжі з великим вмістом жирів та вуглеводів при одночасній терапії з зазначеними препаратами може призвести до активного збільшення маси тіла за рахунок жирових відкладень на тілі та потенційно призводити не лише до ожиріння, а й до зміни біотрансформації зазначених ліків.

### *3.1 Взаємодія з алкоголем*

Алкоголь (етанол) взаємодіє з більшістю лікарських засобів, що впливають на нервову систему (НС) посилюючи або зменшуючи фармакологічні ефекти лікарських засобів.



**Етанол**

Алкоголь здатен посилювати токсичний вплив препаратів та проявляти власний токсичний ефект паралельно, що збільшує отруюючий вплив речовин на організм. Механізм взаємодії алкоголю з лікарськими засобами може мати фармакокінетичний або фармакодинамічний характер. Гострий прийом алкоголю або його постійне вживання може пригнічувати або індукувати метаболізм лікарських засобів збільшуючи ризик побічних ефектів за рахунок впливу на ферментативну систему цитохромів P450, завдяки якій проходить метаболізм більшості лікарських засобів та інших ксенобіотиків [38].

Після системної абсорбції етанол метаболізується декількома шляхами, а саме, через систему алкогольдегідрогеназ (ADH1A, ADH1B1, ADH1C2 і ADH4) у печінці та кишечнику з утворенням токсичного продукту ацетальдегіду [38] та подальшим незворотним окисненням його до ацетату та ацетил-Ко-А. Крім зазначеного шляху метаболізму, невелика кількість етанолу, а саме 1-3% від загальної кількості випитого спиртного, виводиться з організму у незміненому вигляді через систему сечовиділення та органи дихання [38, 39].

У метаболізмі етанолу також бере участь і система цитохромів P450. Найбільшу роль виконує у цьому процесі CYP2E1, що також бере участь у біотрансформації деяких лікарських засобів, а отже, і значуща фармакокінетична взаємодія з етанолом може виникати і при введенні препаратів, які є субстратами цих ферментів [40, 41].

Етанол є психотропною речовиною, з пригнічувальною дією на ЦНС. Ця властивість пов'язана з дією алкоголю на різні нейромедіатори, у тому числі зі стимуляцією гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) і пригніченням глутамату – основного центрального збуджуючого нейрона. Алкоголь потенціює дію ГАМК, впливаючи безпосередньо на відповідні рецептори, посилюючи їх

інгібуючу дію на НС. Також етанол взаємодіє з опіоїдними, та серотоніновими (5-НТ) рецепторами [42].

Етанол пригнічує діяльність нервової системи, викликає седативний ефект, порушує сприйняття слухової та зорової інформації, порушує координацію та орієнтацію у просторі. У надмірних кількостях етанол здатний збільшувати опір потоку повітря через верхні дихальні шляхи та здатен викликати синдром обструктивного апное під час сну, що потенційно може призвести до летального наслідку [43].

Алкоголь взаємодіє з антидепресантами, анксиолітиками, нейролептиками, які використовуються для лікування різних психічних розладів.[41, 42]

Етанол також взаємодіє з іншими засобами, що пригнічують ЦНС, а саме барбітуратами такими як тіопентал та фенобарбітал.

Алкоголь здатен посилювати заспокійливий ефект деяких антидепресантів, протиепілептичних засобів, барбітуратів, антипсихотиків, анксиолітиків, створюючи підвищений ризик прояву таких побічних реакцій, як зниження розумових функцій та загальної пригнічувальної дії на центральну нервову систему(ЦНС) [44].

Більшість бензодіазепінів саме по собі нечасто призводять до летальних наслідків, але у поєднанні з алкоголем або іншими лікарськими засобами, що пригнічують ЦНС ризик різко зростає. Кореляція між дозою та ефектом, тривалістю дії, метаболізмом та початком їх дії вивчена недостатньо, що ускладнює призначення необхідного препарату у необхідному дозуванні без прояву токсичного впливу. Основною взаємодією алкоголю з бензодіазепінами є депресія центральної нервової системи, що проявляється у підвищеній седації, гіпотонії, зниження дихальної функції [45].

Особливо це може стосуватись клоназепаму, що описується як «надсильний» бензодіазепін де передозування може спостерігатись вже від 0,5 мг (рамки терапевтичного дозування) [46].

Було досліджено, що алкоголь може збільшувати поглинання ліпофільних та добре проникних через ліпофільні бар'єри організму лікарських засобів. В дослідженні було продемонстровано на прикладі діазепаму подібну взаємодію. Концентрація препарату у плазмі при одночасному прийомі з розчином етанолу 50% об'ємом всього 30 мл збільшувало концентрацію у плазмі майже вдвічі [40], тим самим його фармакологічний ефект наставав значно швидше та був сильнішим і, виходячи з цього, ризик побічних ефектів може збільшуватись. За отриманими даними щодо діазепаму можна припустити, що подібна реакція може відбуватись і з іншими представниками бензодіазепінових анксиолітиків [46].

Нейролептики мають депресивну дію на ЦНС і не повинні використовуватися в поєднанні з етанолом через посилення побічних ефектів. Загалом при комбінуванні алкоголю з нейролептиками першого покоління такими як пімозид, побічні ефекти виражені і проявляються у вигляді сильної седатії, коматозних станів, пригнічення дихання, зниженням артеріального тиску, зниженням серцевих скорочень та посилення думок про самогубство [45, 47].

Алкоголь взаємодіючи з тіопенталом натрію або фенобарбіталом збільшує їх пригнічуючий вплив на ЦНС [47, 48].

При одночасному прийомі барбітуратів та алкоголю їх ефект на рецептори ГАМК-А значно посилюється, що потенційно може призводити до посилення взаємної токсичності та як наслідок призводити до особливо небезпечних станів для життя. Гострі наслідки змішування включають зниження температури тіла, пригнічення дихальних функцій, втрату координації. Тяжкі отруєння найчастіше супроводжуються зупинкою дихання та комою [49].

Препарати літію не рекомендують або забороняють приймати одночасно з алкоголем через можливе порушення психомоторики [50].

Як відомо, вальпроєва кислота володіє гепатотоксичним ефектом і здатна призводити як до безсимптомних підвищень печінкових амінотрансфераз, так і,

в деяких випадках, до гострого гепатиту, що потенційно може призвести до летальних наслідків [51]. Виходячи з цього, сумісний прийом з алкоголем, який теж володіє значною гепатотоксичністю може підвищувати гепатотоксичний вплив.

Карбамазепін як і інші депресанти нервової системи зменшує переносимість етанолу, тим саме посилюючи пригнічуючий вплив на ЦНС [47].

При регулярному прийомі етанолу метаболізм карбамазепіну збільшується [50].

Карбамазепін також володіє значною гепатотоксичністю [51, 52] і при одночасному прийомі з етанолом може збільшуватись ризик прояву несприятливого впливу на печінку [52].

Однократний прийом алкоголю пригнічує метаболізм фенітоїну, посилює його токсичність, але при хронічному прийомі алкогольних напоїв метаболізм фенітоїну значно посилюється, що призводить до зменшення фармакологічного ефекту лікарського засобу через індукцію мікросомальних ферментів етанолом та потребує підвищення дозування для забезпечення належного ефекту [14, 50].

Вплив алкоголю при одночасному прийомі з антидепресантами різниться за силою побічних ефектів в залежності від групи антидепресантів, але загалом категорично забороняється одночасний прийом будь-яких антидепресантів з алкоголем [50].

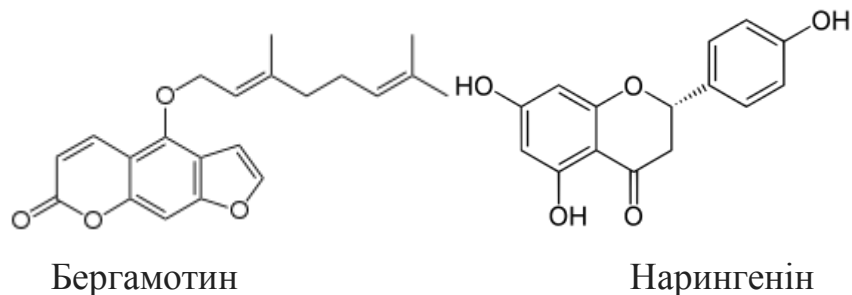
Трициклічні антидепресанти такі як амітриптилін та іміпрамін можуть викликати у людей почуття втоми чи втрати координації. Амітриптилін та особливо кломіпрамін посилюють дію алкоголю. Алкоголь діє на іміпрамін шляхом посилення його метаболізму, знижує рівень препарату у плазмі та зменшує антидепресивний ефект [47].

Нортриптилін проявляє менш виражену побічну дію з алкоголем [50].

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну відносно непогано переносяться при одночасному застосуванні з алкоголем, але такий прийом все ж може викликати сонливість та запаморочення [10, 50].

### 3.2. Взаємодія з грейпфрутовим соком

Грейпфрутовий сік – відомий напій, що активно впливає на метаболізм багатьох ліків. Виготовляється такий сік з плодів грейпфруту (**Citrus paradisi**) родини Рутових. Напій володіє здатністю пригнічувати печінкові ферменти, а саме СYP3A4 за рахунок вмісту у соку та інших частинах плоду фуранокумаринів таких як, є бергамотин, епоксибергамотин і 6',7'-дигідроксибергамоттин та флавоноїду нарингеніну [53].



Сам фермент в найбільших кількостях локалізується в епітелії товстого, тонкого кишечника та в печінці. Супресія СYP3A4 соком грейпфрута відбувається переважно в відділі тонкого кишечника проте при вживанні грейпфрута у великих кількостях активність ферменту СYP3A4 може зменшуватись і в печінці [54].

Через інактивацію ферментів може збільшуватись або зменшуватись біодоступність та кількість лікарської речовини у крові, що потенційно може призводити до передозування та збільшення сили побічних ефектів [54].

Споживання грейпфрутового соку протягом 5 днів викликало в середньому на 62% зниження вмісту СYP3A4 та СYP3A5 в еритроцитах тонкої кишки при цьому концентрація СYP3A4 у печінці не змінювалась [55].

При одночасному прийомі карбамазепіну та грейпфрутового соку збільшується кількість лікарського засобу у плазмі крові, підвищується його фармакологічна дія та загальна токсичність, посилюється його гепатотоксичний вплив при тривалому прийомі зазначених сполук.[34, 47, 56, 57]

Загалом, грейпфрутовий сік з бензодіазепінами знижує їх швидкість метаболізму, збільшує кількість препаратів або їх метаболітів у крові тим самим посилюючи ефекти, у тому числі збільшуючи силу та частоту побічних реакцій [36].



Грейпфрут здатний підвищувати рівень діазепаму [36, 58], клоназепаму у сироватці крові [58].

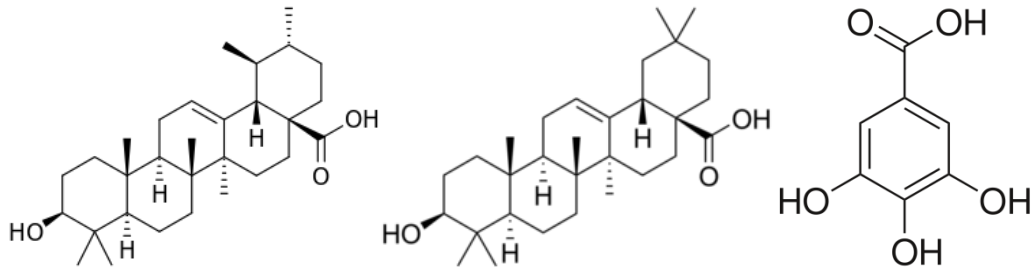
Грейпфрутовий сік знижує концентрацію кломіпраміну та його метаболітів у крові [59].

### 3.3. Взаємодія з іншими харчовими інгібіторами ферментів CYP

Також до інгібіторів цитохромів можна віднести і інші соки – апельсиновий, гіркий апельсиновий, лаймовий, яблучний, томатний, а також овочі капусту, зелений перець та цибулю. Всі вони здатні конкурентно або напряду інгібувати активність CYP3A4 [34].

Гранатовий та чорничні соки здатні інгібувати ізоформи CYP3A та CYP2C9 [34].

Гранатовий сік також може знижувати фармакологічну дію антидепресантів за рахунок інгібування трансмембранних переносників через дію урсолової, олеанолової та галової кислот [34].



Урсолова кислота

Олеанолова кислота

Галова кислота

В досліді на щурах гранатовий сік підвищував рівень карбамазепіну у крові [56].

Сік лайму здатний значно збільшувати біодоступність карбамазепіну, що може призводити до токсичного впливу лікарського засобу [56, 60].

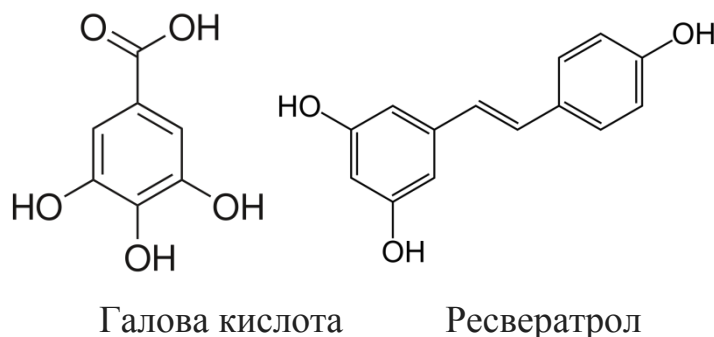
Був зафіксований випадок впливу соку з плодів моринди лимонолистої або соку ноні на концентрацію у плазмі фенітоїну. У випадку описується значне зниження рівня фенітоїну до субтерапевтичних значень у крові пацієнта, який вживав цей сік у великій кількості. Після припинення прийому соку ноні, рівень препарату у крові збільшився приблизно у 2,5 рази [60].

Кориця, чорний та білий перець, імбир, куркума та мускатний горіх також мають здатність пригнічувати активність СYP3A4 та СYP2C9 [34].

Піперин, що знаходиться у чорному перці здатний інгібувати Р-глікопротеїн, і цитохром СYP3A4. Р-глікопротеїн є трансмембранним переносником лікарських речовин і розпізнає в якості субстратів антидепресанти, такі як амітриптілін, кломіпрамін, та препарати з групи бензодіазепінів [34].

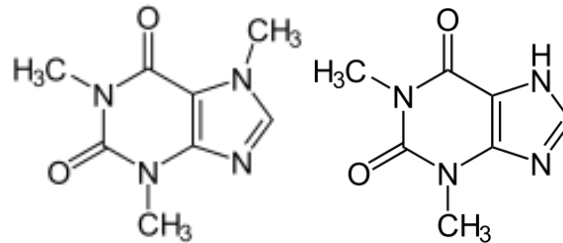
Також можливі інгібітори знаходились у інших рослин родини Пасльонових – картоплі, баклажанах, перці гіркому. Вважається, що продукти харчування містять біофлаваноїди, які і проявляють інгібуючу активність щодо СYP3A4. На даний момент, дослідження щодо інгібуючої активності плодів пасльонових, капусти, цибулі, зеленого перцю проводились лише *in vitro*, а кількість флаваноїдів, що містяться в цих овочах, залежить від багатьох факторів, тому на даний момент сказати чи впливають всі ці продукти на клінічному рівні на нейротропні препарати з низьким терапевтичним індексом важко [34].

Алкогольні напої, такі як вино та пиво, окрім етилового спирту також містять флаваноїди та поліфеноли, фенольні кислоти та пренілфлаваноїди, у червоних сортах вин містяться сполуки такі як транс-ресвератрол та галова кислота, також можуть бути потенційними інгібіторами активності цитохрому СYP [34].



### 3.4. Взаємодія з чаєм, кавою та іншими кофеїнмісними продуктами

Основним компонентом чаю, кави, що може взаємодіяти з нейротропними лікарськими засобами є кофеїн. Сам кофеїн є м'яким психостимулятором ЦНС, здатний підвищувати фізичну та розумову активність. У невеликих дозах кофеїн посилює процеси мислення, робить його чіткішим, знижує відчуття сонливості і втоми.



Кофеїн

Теофілін

Механізм психостимуючого ефекту полягає у блокаді активності фосфодіестерази, що сприяє накопиченню цАМФ, активації глікогенолізу, стимуляції обміну речовин у різних органах і тканинах, зокрема, міокарді, смугастих м'язах, судинах, мозку, печінці та інші [61].

Кофеїн та інші компоненти чаю, кавових напоїв можуть впливати на фармакокінетику та фармакодинаміку лікарських засобів. Загальним ефектом на нейротропні засоби депресивної дії в більшості випадків є послаблення їх активності [34].

Кофеїн чинить антагоністичну дію на бензодіазепіни, та знижує їх седативну дію (оксазепам, діазепам, темазепам, тощо) [34].

Кофеїн та теофілін, що містяться у чаї та каві можуть посилювати кліренс препаратів літію та зменшувати його концентрацію у крові.[34, 62, 63]

В дослідженні, де визначався рівень карбамазепіну при його сумісному застосуванні з чорним чаєм, було показано збільшення рівня лікарського засобу у крові, але без прояву токсичного впливу на печінку. Відсутність такої дії може бути обумовлена наявністю у чорному чаї значної кількості антиоксидантних агентів, що, можливо, запобігали негативному впливу на клітини печінки [56].

Кофеїн може посилювати дію фенобарбіталу шляхом покращення прохідності фенобарбіталу через гематоенцефалічний бар'єр. У випадках, коли

фенобарбіталу прописаний для покращення сну, є рекомендація запивання препарату 200 мл неміцного чаю для настання кращого ефекту [64].

### *3.5. Взаємодія з мінеральними речовинами*

Представлені у роботі препарати, за даними літератури, мають доволі обмежену здатність щодо прямої взаємодії з катіонами металів, що знаходяться у продуктах харчування, але є деякі виключення.

Кальцій може зменшувати всмоктуваність протиепілептичних засобів тим самим зменшувати їх фармакологічну дію [36].

За літературними джерелами, препарати літію різко реагують на зміну водно-сольового балансу, при значному зневодненні, токсичність препаратів літію може значно підвищуватись, тому необхідно слідкувати за кількістю випитою води та не допускати зневоднення організму [63].

### *3.6. Інші види взаємодії*

Фенітоїн не рекомендується вживати одночасно з білковою їжею через значне зменшення всмоктування препарату у зв'язку з цим, одночасний прийом препарату з молоком може викликати суттєве зменшення фенітоїну у сироватці крові [40].

Вуглеводи навпаки, можуть сприяти кращому всмоктуванню препарату та збільшують рівень фенітоїну у сироватці крові. Жири в цілому можуть покращувати всмоктування фенітоїну але така взаємодія незначна [58, 64].

З отриманих даних, можна зробити висновок, що не рекомендується приймати фенітоїн разом з їжею.

За дослідженням, було виявлено, що соя здатна індукувати глюкуронілтрансферазу та зменшувати концентрацію вальпроєвої кислоти у сироватці крові, суттєво збільшувати кількість глюкуроніду вальпроєвої кислоти у сечі. Також концентрація ГАМК у мозку була значно знижена при одночасному прийомі зазначених речовин. Такі данні можуть казати про значну

фармакокінетичну та фармакодинамічну взаємодію між вальпроєвою кислотою та соєю і може бути клінічно важливою взаємодією [65].

Вальпроєву кислоту не рекомендовано запивати газованими напоями через посилення подразнюючого впливу на горло та ротову порожнину [58].

На фармакокінетику карбамазепіну, фенобарбіталу в цілому прийом їжі не впливає але фенобарбітал не рекомендується запивати кислими соками через можливе посилення токсичності [58, 64].

Карбамазепін та вальпроєву кислоту рекомендується вживати разом з їжею або запивати значною кількістю води, щоб мінімізувати негативний вплив на шлунково-кишковий тракт [58].

За дослідженням, молоко здатне підвищувати рівень карбамазепіну у крові, при цьому спостерігається підвищення токсичності лікарського засобу. Причиною підвищення біодоступності карбамазепіну при пероральному прийомі з молоком, можливо, є те, що при збільшенні рН, карбамазепін краще розчиняється і через це всмоктування препарату збільшується [56].

### **Висновки до розділу 3**

1. Трициклічні антидепресанти, препарати літію та карбамазепін можуть обумовлювати порушення харчової поведінки, шляхом впливу на ГАМКергічну, дофамінергічну,  $H_1$ -гістамінові рецептори та, як наслідок збільшувати масу тіла, що за літературними даними може призводити до подальшого порушення активності ферментів цитохрому.

2. Наслідком взаємодії нейротропних лікарських засобів з алкоголем, як при одночасного прийомі, так і в період курсу лікування – є посилення депресивного впливу на нервову систему, посилення токсичного впливу на організм як алкоголю, так і препаратів, також спостерігається збільшення частоти побічних реакцій та порушення метаболізму.

3. Грейпфрутовий сік є відомим інгібітором системи цитохромних ферментів CYP3A4 та інших ізоформ. При його одночасному вживанні з деякими препаратами, які впливають на нервову систему і мають низький

терапевтичний індекс, може збільшуватись їх біодоступність та у декілька разів посилюватись побічний ефект.

4. Інші продукти харчування, що інгібують систему цитохромів такі як гранатовий сік, лаймовий сік, піперин, що знаходиться у чорному перці можуть впливати на метаболізм лікарських препаратів, що є особливо критичним, оскільки описані препарати мають маленьку різницю між терапевтичною та токсичною дозами.

5. Кофеїн та інші компоненти чаю, кави чинять загалом антагоністичний вплив на препарати депресивної дії на ЦНС, але кофеїн посилює виведення препаратів літію та знижує їх концентрацію у крові, чорний чай посилює фармакологічну дію карбамазепіну, кофеїн у чаї може посилювати седативний ефект фенобарбіталу за рахунок посилення проникнення препарату через гематоенцефалічний бар'єр.

6. Систематизовані дані, щодо можливої взаємодії нейротропних лікарських засобів з мінеральними речовинами. При такій взаємодії спостерігається зниження ступені всмоктування та зниження фармакологічного ефекту препаратів. Для препаратів літію зміна водно-сольового балансу значно збільшує їх токсичний вплив на організм.

7. Взаємодія продуктів харчування з нейротропними лікарськими засобами з низьким терапевтичним індексом призводить до зміни швидкості їх метаболізму, підвищенню або зниженню фармакологічної дії та підвищення токсичності цих засобів. Тому одночасний прийом таких засобів у більшості випадків не рекомендується або забороняється через значний негативний вплив на організм та зміну фармакодинамічних та фармакокінетичних параметрів, що можуть вплинути на ефективність терапії.

## **ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ**

1. Проведено аналіз літературних даних щодо визначення поняття терапевтичний індекс, нормативне визначення препаратів з низьким терапевтичним індексом, яке використовують у різних країнах, важливість проведення терапевтичного лікарського моніторингу при використанні таких препаратів. Визначений список лікарських засобів нейротропної дії, що мають низький терапевтичний індекс, описано їх механізми дії, застосування та побічні ефекти, що виникають.

2. У роботі описано сучасні підходи до фармацевтичного аналізу сполук групи нейротропних препаратів, з використанням методик чинної нормативної документації Державної фармакопеї України та Британської фармакопеї.

3. В рамках даного дослідження було проведено глибокий аналіз та систематизація наукових даних, що стосуються вивчення взаємодії лікарських препаратів, які впливають на нервову систему і мають низький терапевтичний діапазон. Було виявлено основні види такої взаємодії та їх вплив на фармакокінетику і фармакодинаміку, біодоступність, а також прояви токсичних ефектів.

4. Систематизована в нашому дослідженні інформація може бути використана для створення та надання рекомендацій лікарям, фармацевтам та пацієнтам для досягнення ефективної та безпечної терапії захворювань нервової систему, особливо з огляду на використання препаратів з низьким терапевтичним діапазоном.

## **СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Katzung B., Masters S., Trevor A. Basic and clinical pharmacology. 12th edn. New York, 2012. 305 p.
2. Reiffel J. A. Formulation substitution and other pharmacokinetic variability: underappreciated variables affecting antiarrhythmic efficacy and safety in clinical practice. *Am J. Cardiol.* 2000. Vol. 85. P. 46–52.
3. Narrow therapeutic index drugs: a clinical pharmacological consideration to flecainide / Juan Tamargo et al. *J. Clin Pharmacol.* 2015. Vol. 71. P. 549–567.
4. 21CFR320.33. Criteria and evidence to assess actual or potential bioequivalence problems. URL: <https://www.govinfo.gov/app/details/CFR-2023-title21-vol5/CFR-2023-title21-vol5-sec320-33> (Date of access: 30.04.2024).
5. Habet Sam. Narrow Therapeutic Index drugs: clinical pharmacology perspective. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2021. Vol. 73, № 10. P. 1285–1291. DOI: <https://doi.org/10.1093/jpp/rgab102> (Date of access: 30.04.2024).
6. Standards for Comparative Bioavailability Studies Involving Drugs with a Narrow Therapeutic Range—oral Dosage Form Therapeutic Product Directorate, Health Protection Branch of Canada, May 12, 1997. URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/applications-submissions/guidance-documents/bioavailability-bioequivalence/comparative-bioavailability-standards-formulations-used-systemic-effects> (Date of access: 30.04.2024).
7. Bioequivalence and interchangeability of narrow therapeutic range drugs. Canadian Society for Pharmaceutical Sciences discussion / E. Palylyk–Colwell et al. *J. Pharm Pharm Sci.* 1998. Vol. 1. P. 2–7.
8. European Medicines Agency (EMA). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage> (Date of access: 30.04.2024).
9. Лобашова К. Г Фармакологія психотропних препаратів стимулюючої дії (антидепресанти, психостимулятори та ін.). Одеса, 2021. 36 с.



- 10.Компендіум. Довідник лікарських засобів. URL: <https://compendium.com.ua> (дата звернення: 30.04.2024).
- 11.Explore Chemistry. URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/> (Date of access: 30.04.2024).
- 12.The pharmaceutical data you've been looking for. URL: <https://go.drugbank.com/> (Date of access: 30.04.2024).
- 13.Suddock J. T., Kent K. J., Cain M. D. Barbiturate Toxicity. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499875/> (Date of access: 30.04.2024).
- 14.Фармацевтична енциклопедія. Офіц. сайт. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/> (дата звернення: 30.04.2024).
- 15.Therapeutic index estimation of antiepileptic drugs: a systematic literature review approach / G. Rachel et al. *Clin Neuropharmacol.* 2016. Vol. 39(5). P. 232–240. DOI: 10.1097/WNF.000000000000172 (Date of access: 30.04.2024).
- 16.LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/> (Date of access: 30.04.2024).
- 17.Lawson Kim. A Brief Review of the Pharmacology of Amitriptyline and Clinical Outcomes in Treating Fibromyalgia. *Biomedicines.* 2017. Vol. 5(2). P. 24. DOI: 10.3390/biomedicines5020024 (Date of access: 30.04.2024).
- 18.Moraczewski Jordan, Awosika Ayoola O., Aedma Kapil K. Tricyclic Antidepressants. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32491723/> (Date of access: 30.04.2024).
- 19.Vardanyan Ruben. Piperidine-Based Nonfused Biheterocycles With C–N and C–C Coupling. *Piperidine–Based Drug Discovery.* 2017. № 7. P. 241–267.
- 20.Effects of Bepridil and Pimozide, Existing Medicines Capable of Blocking T-Type Ca<sup>2+</sup> Channels, on Visceral Pain in Mice / Maho Tsubota et al. *Biol. Pharm. Bull.* 2021. Vol. 44, № 3. P. 461–464.

21. The Respective Roles of CYP3A4 and CYP2D6 in the Metabolism of Pimozide to Established and Novel Metabolites / D. Brian et al. *Drug Metab Dispos.* 2020. Vol. 48(11). P. 1113–1120.
22. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/> (Date of access: 30.04.2024).
23. Gastrointestinal absorption of pimozide is enhanced by inhibition of P-glycoprotein / Morishita Hiroki et al. *PLoS One.* 2020. Vol. 15(10). P. e0232438.
24. Ornoy Asher, Echefu Boniface, Becker Maria. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review. *Int J. Mol Sci.* 2024. Vol. 25(1). P. 390.
25. Hidden pharmacological activities of valproic acid: A new insight / Dharendra Singh et al. *Biomedicine Pharmacotherapy.* 2021. Vol. 142. P. 123–143.
26. Carbamazepine for schizophrenia / Stefan Leucht et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014. Vol. 5. P. 001258.
27. Hakami Tahir. Neuropharmacology of Antiseizure Drugs. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2021. Vol. 41(3). P. 336–351.
28. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/> (Date of access: 30.04.2024).
29. Gupta Mohit, Jayson Tripp. Phenytoin. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31855364/> (Date of access: 30.04.2024).
30. Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring / J. P. Sims et al. *Am J. Pharm Educ.* 2006. Vol. 70(6). P. 148.
31. British Pharmacopoeia. London, 2004. URL: <https://search.worldcat.org/title/british-pharmacopoeia-2004/oclc/64081984> (Date of access: 30.04.2024).

32. Державна Фармакопея України : в 3 т. / ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів». 2-ге вид. Харків : ДП «Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів», 2014. Т. 2. 724 с.
33. Медична хімія : навч. посіб. для студентів вищ. навч. закл. / І. С. Гриценко та ін. Харків : НФаУ : Золоті сторінки, 2017. 552 с.
34. Interactions between Food and Drugs, and Nutritional Status in Renal Patients: A Narrative Review / D'Alessandro et al. *Nutrients*. 2022. Vol. 14(1). P. 212.
35. Weight-centric treatment of depression and chronic pain / Wissam Ghusn et al. *Obes Pillars*. 2022. Vol. 3. P. 100025.
36. Handbook of Drug-Nutrient Interactions. Nutrition and Health. URL: [https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4098456/mod\\_resource/content/1/Handbook%20of%20Drug-Nutrient%20Interactions%2C%202nd%20Edition](https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/4098456/mod_resource/content/1/Handbook%20of%20Drug-Nutrient%20Interactions%2C%202nd%20Edition) (Date of access: 30.04.2024).
37. The Effect of Obesity, Macronutrients, Fasting and Nutritional Status on Drug-Metabolizing Cytochrome P450s: A Systematic Review of Current Evidence on Human Studies / M. Zarezadeh et al. *Eur. J. Nutr.* 2021. Vol. 60. P. 2905–2921. DOI: 10.1007/s00394-020-02421-y (Date of access: 30.04.2024).
38. Hepatic, Extrahepatic and Extracellular Vesicle Cytochrome P450 2E1 in Alcohol and Acetaminophen-Mediated Adverse Interactions and Potential Treatment Options / Santosh Kumar et al. *Cells*. 2022. Vol. 11(17). P. 2620.
39. Armin Sadighi, Lorenzo Leggio, Fatemeh Akhlaghi. Development of a Physiologically Based Pharmacokinetic Model for Prediction of Ethanol Concentration-Time Profile in Different Organs. *Alcohol Alcohol*. 2021. Vol. 56(4). P. 401–414.
40. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group / Mirko Koziolok et al. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019. Vol. 134, № 15. P. 31–59.

41. Interaction between Psychotropic Medications and Alcohol: Perceptions among Patients Attending an Adult Mental Health Day Hospital Program / Cynthia Cheng et al. *Can J. Hosp Pharm.* 2018. Vol. 71(1). P. 7–13.
42. A review on alcohol: from the central action mechanism to chemical dependency / João Victor Vezali Costardi et al. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015. Vol. 61(4). P. 203–246.
43. Dolinak David. Opioid Toxicity. *Acad Forensic Pathol.* 2017. Vol. 7(1). P. 19–35.
44. Immonen Sirpa, Valvanne Jaakko, Pitkälä Kaisu H. The prevalence of potential alcohol–drug interactions in older adults. *Scand J. Prim Health Care.* 2013. Vol. 31(2). P. 73–78.
45. Find Drugs Conditions. URL: <https://www.drugs.com> (Date of access: 30.04.2024).
46. Designer Benzodiazepines: A Review of Toxicology and Public Health Risks / Pietro Brunetti et al. *Pharmaceuticals.* 2021. Vol. 14(6). P. 560.
47. Міністерство охорони здоров'я України. Офіц. сайт. URL: <https://moz.gov.ua/> (дата звернення: 30.04.2024).
48. Lewis C. B., Adams N. Phenobarbital. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532277/> (Date of access: 30.04.2024).
49. Effects of Mixing Alcohol and Barbiturates. URL: <https://projectknow.com/mixing-drugs/alcohol-barbiturates/> (Date of access: 30.04.2024).
50. Dhaneria S. P. Drug – Alcohol (Ethyl Alcohol) Interactions. *Central India Journal of Medical Research.* 2023. Vol. 2(02). P. 15–19. DOI: <https://doi.org/10.58999/cijmr.v2i02.115> (Date of access: 30.04.2024).
51. LiverTox: Clinical and Research Information on DrugInduced Liver Injury / National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2012. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31643176/> (Date of access: 30.04.2024).

52. Pharmacogenetics of adverse reactions to antiepileptic drugs / H. Fricke–Galindo et al. *Neurología (English Edition)*. 2018. Vol. 33, № 3. P. 165–176.
53. Wei–Lun Hung, Joon Hyuk Suh, Yu Wang. Chemistry and health effects of furanocoumarins in grapefruit. *J. Food Drug Anal.* 2017. Vol. 25(1). P. 71–83.
54. Guttman Y., Kerem Z. Dietary Inhibitors of CYP3A4 Are Revealed Using Virtual Screening by Using a New Deep–Learning Classifier. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2022. Vol. 70 (8). P. 2752–2761.
55. Grapefruit juice–drug interactions / D. G Bailey et al. *Br. J. Clin Pharmacol.* 1998. Vol. 46(2). P. 101–110.
56. Beverage–induced enhanced bioavailability of carbamazepine and its consequent effect on antiepileptic activity and toxicity / Sanmoy Karmakar et al. *J. Food Drug Anal.* 2015. Vol. 23(2). P. 327–334.
57. Effect of Fruit/Vegetable–Drug Interactions on CYP450, OATP and p–Glycoprotein: A Systematic Review / Tauqeer Hussain Mallhi et al. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2015. Vol. 14(10). P. 1927–1935.
58. Interactions between antiseizure medications and foods and drinks: A systematic review / A. A. Asadi–Pooya et al. *Epilepsia Open*. 2024. Vol. 9. P. 475–485.
59. Wasik A., Krupa A., Siwek M. Interactions of antidepressants, mood–stabilisers and antipsychotics with food. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*. 2019. Vol. 35(1). P. 51–74.
60. Food–drug interactions precipitated by fruit juices other than grapefruit juice: An update review / Meng Chen et al. *Journal of Food and Drug Analysis*. 2018. Vol. 26, № 2. P. 61–71.
61. Біохімічні механізми дії кофеїну / І. С. Чекман та ін. *Фітотерапія*. 2018. № 1. С. 4–8. URL: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch\\_2018\\_1\\_3](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Fch_2018_1_3) (дата звернення: 30.04.2024).
62. Ferencztajn–Rochowiak E., Rybakowski J. K. Long–Term Lithium Therapy: Side Effects and Interactions. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023. Vol. 16(1). P. 74.

63. Informations on psychotropics and their adaptations for patients suffering from mental disorders in France during the SARS–CoV-2 epidemic / H. Javelot et al. *Encephale*. 2020. Vol. 46(3). P. 14–34.
64. Білай І. М. Взаємодія лікарських засобів : навч. посіб. для заочного циклу навчання на базах стажування провізорів–інтернів. Запоріжжя, 2016. 82 с.
65. Soybean greatly reduces valproic acid plasma concentrations: A food–drug interaction study / Anu Marahatta et al. *Sci Rep*. 2014. Vol. 4. P. 4362.