

Antidepresivi: mitovi, činjenice i perspektive

Aleksandar Lj. Obradović i Miroslav M. Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Antidepresivi spadaju u lekove koji su u isto vreme najviše korišćeni i kritikovani. Dugotrajni efekti antidepresiva koji obezbeđuju kliničku efikasnost u indikacijama kao što su depresija ili anksiozni poremećaji slabo su razjašnjeni. Analiza rezultata kliničkih ispitivanja sugerise da antidepresivnom dejstvu ovih lekova, u znatnom obimu, doprinosi placebo efekat. Precipitacija misli o suicidu predstavlja mogućnost koja se mora temeljno razmotriti prilikom uvođenja antidepresiva, posebno kod mladih pacijenata. Simptomi diskontinuirane nakon prekida terapije javljaju se često, i suštinski predstavljaju manifestacije obustave. Višestruke modifikacije tretmana, a u cilju postizanja remisije i izbegavanja relapsa ili recidiva, zahtevaju brojni pacijenti, ako ne i većina njih. Uprkos svemu, ovi lekovi jesu neophodni u kliničkoj praksi, i precizno prilagođavanje tretmana antidepresivima i adjuvantnim lekovima od neprocenjivog je značaja u cilju postizanja optimalne efikasnosti sa minimumom neželjenih efekata. Dodatno, postoje očekivanja da bi novi lekovi sa brzim antidepresivnim dejstvom sličnim ketaminu mogli da budu uvedeni u skorijoj budućnosti, čime bi se prevazišao problem akutnog zbrinjavanja teških depresija.

Ključne reči: mehanizam dejstva; placebo efekat; suicidalnost; diskontinuiracija

U antidepresive se klasifikuju oni lekovi koji ispoljavaju antidepresivni efekat kao osnovni element svog farmakološkog profila. Tako, psihoaktivne supstance kao što su amfetamin i drugi simpatomimetski stimulansi, iako mogu da ispolje izvesne antidepresivne efekte i u skladu s time bili su upotrebljavani i zloupotrebljavani u svrhu povećanja raspoloženja, ne bi mogli da se smatraju antidepresivnim lekovima (1, 2).

Broj antidepresivnih lekova koji su se našli u prometu je znatan (ukupno 63 lekovite supstance imaju međunarodni nezaštićeni naziv u farmakoterapijskoj klasi antidepresiva). Klinička primena ovih lekova je velika i vrlo često hronična, a širinu potencijala njihovog farmakološkog delovanja ilustruje i primena u nizu drugih indikacija, u kojima se očekuje ispoljavanje pojedinih dodatnih farmakoloških efekata, kao što su anksiolitički, hipnotički ili analgetički efekat. O sistematičnosti istraživanja i razvoja farmakoterapijske klase antidepresiva svedoči i činjenica da su, posle ranog (pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka) uvođenja tricikličnih antidepresiva i inhibitora monoaminoooksidaze kao antidepresiva prve generacije, u poslednje tri decenije u široku kliničku praksu uvedeni brojni i raznorodni predstavnici druge generacije antidepresiva (u zagradama su godine odobravanja od strane američke Agencije za hranu i lekove, FDA): fluoksetin (1987), sertralin (1991), paroksetin (1992), venlafaksin (1993), nefazodon (1994), mirtazapin (1996), bupropion (1996), citalopram (1998), escitalopram (2002), duloksetin (2002), desvenlafaksin (2008), trazodon (2010), vilazodon (2011), levomilnacipran (2013), vortioksetin (2013). Interesantno, nakon pojedinih predstavnika inhibitora monoaminoooksidaze, retki su antidepresivi koji su povučeni zbog nepovoljnog bezbednosnog profila pri preporučenom doziranju; takav primer je zimeldin, najstariji selektivni inhibitor preuzimanja serotonina, povučen brzo nakon uvođenja u kliničku praksu zbog povezanih slučajeva Guillain-Barré-ovog sindroma (2, 3).

Na osnovu navedenog, moglo bi se očekivati da su antidepresivi lekovi koji imaju dobro utemeljenu, široko prihvaćenu i nezamenljivu ulogu u savremenoj terapiji, za koju bi se moglo reći da je po utemeljenosti uporediva sa značajem nekih drugih šire zastupljenih medicinskih protokola, a koji nemaju neposredno vidljive efekte, kao što su vakcinacija ili lečenje hipertenzije. Međutim, detaljnija analiza ukazuje na pojedine neobične činjenice ili čak enigme u vezi sa antidepresivima. Naime, dok su u SAD ovi lekovi najpropisivanija farmakoterapijska klasa uopšte, a posebno u kategoriji pacijenata uzrasta 18 do 44 godine (4), istovremeno globalna analiza ukazuje na izuzetnu neujednačenost zastupljenosti ovih lekova u terapijskoj praksi. Posebno pobuđuju interesovanje podaci da je primena antidepresiva u zemljama kao što su Francuska ili Nemačka na primer, na oko 45%, a Južna Koreja ili Čile na samo oko 12% primene u SAD (5). Brojni su uzroci koji bi mogli, sa manjim ili većim udelom, da utiču na ovakav nalaz, polazeći od uticaja genetskih i geografskih razlika na osetljivost na lek u stanjima kod kojih se antidepresivi primenjuju, zatim nekonzistentnosti

sprovedenja dijagnostičkih i terapijskih smernica, nepouzdanosti postizanja terapijskih efekata ili bojzani samih lekara i farmaceuta od izazivanja ozbiljnih neželjenih efekata, zaključno sa marketinškim pritiskom farmaceutske industrije i sociološkim trendovima savremenog života.

Stoga smo u daljem tekstu pokušali da, u formi pitanja i odgovara, obradimo pojedine farmakološke dileme vezane za antidepresive, čije sagledavanje može da doprinese racionalnijoj primeni ove, za savremenu farmakoterapiju bez sumnje izuzetno važne, klase lekova.

Da li, analogno antipsihotičkom dejstvu antipsihotika u shizofreniji, postoji pojedinačno ciljno mesto čija je farmakološka manipulacija neophodna za postizanje antidepresivnog dejstva?

Iz medicinske prakse je poznato da je čak i tipična klinička slika depresije vrlo često profuzno opterećena brojnim preklapanjima simptoma, kako po pitanju njihove vrste, tako i po pitanju vremenske skale njihovog javljanja (6). Ova dinamička nestabilnost patološkog stanja predstavlja i jedan od najvećih izazova terapije antidepresivima i indirektno ukazuje na to da ne postoji molekularni mehanizam koji bi mogao uniformno da se poveže sa ispoljavanjem antidepresivnog dejstva, kao ni da izostanak nekog mehanizma nužno znači i izostanak antidepresivnog dejstva. Ipak, akumulirani podaci brojnih istraživanja ukazuju da, u određenom stepenu, ovo dejstvo može da se pripíše promeni u aktivnosti neuroloških mehanizama u vezi sa: inhibicijom monoaminooksidaze, inhibicijom transportera koji preuzimaju serotonin, noradrenalin i, u manjoj meri, dopamin, blokadom α_2 adrenergičkih receptora, kao i blokadom više tipova receptora za serotonin (među njima posebno: 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₃). Pojedini predstavnici antidepresiva imaju i dodatna dejstva kojima se pripisuje antidepresivni potencijal, kao što su aktivacija receptora za melatonin (agomelatin), ili prividno paradoksalno, povećanje aktivnosti transportera za serotonin (tianeptin) (2, 3). Jedan primer složenosti molekularskih dešavanja pokrenutih raznorodnim grupama antidepresiva, može da ilustruje i aktuelni nalaz da tianeptin, antidepresiv prisutan u više evropskih zemalja, pored svog atipičnog efekta na serotonin ispoljava i intenzivan dozno-zavisni efekat aktivacije μ opioidnih receptora (7), u toj meri da može da dovede i do razvoja tolerancije i izraženog apstinencijalnog sindroma (8).

Da li je efikasnost koju antidepresivi pokazuju u poređenju sa placebom klinički značajna?

Očekivanja pacijenata su važan medijator placebo efekata u kliničkim studijama lekova, i ovaj fenomen je jako zastupljen u slučaju terapije antidepresivima (9). Dodatno, ako se uzme u obzir i određeni stepen pristrasnosti u prezentovanju rezultata kliničkih ispitivanja (u smislu favorizovanja publikovanja pozitivnih rezultata), zapravo

se pokazuje da je empirijski utvrđena efikasnost lekova manje povoljna nego što sugeriše publikovana literatura, a ova konstatacija je posebno primenljiva na primeru antidepresiva, kod kojih su fenomeni placebo, ali i nocebo efekta značajni i široko klinički ispitivani i analizirani (10). Analiza 74 randomizovane kontrolisane studije podnete FDA u registracionoj proceduri vezanoj za antidepresive druge generacije pokazuje da je u 38 ispitivanja (51,4%), ispitivani lek ispoljio značajno bolji efekat od placeba, a u 36 (48,6%) razlika nije bila statistički značajna (11). Analiza dobija dodatnu nijansu značenja ako se zna da procenjena učestalost statistički značajnog spontanog poboljšanja u periodu sprovođenja kliničkih studija sa ovim lekovima iznosi oko 20%, placebo značajno smanjuje simptome kod oko 30% pacijenata, a učestalost povoljnog odgovora sa antidepresivima, u toku sprovođenja kliničke studije, iznosi oko 50%. Prema tome, lako se može zaključiti da je u kliničkom kontekstu potrebno antidepresivima lečiti 5 do 6 pacijenata sa simptomima *major* depresije, kako bi se postigao dodatni pozitivan odgovor, a koji se ne bi ostvario samim placebom, naravno ukoliko bi se inertna replika leka zaista i primenjivala, što u savremenoj svakodnevnoj praksi nije slučaj (2, 12). Broj pacijenata koje treba lečiti da bi se dobio povoljan klinički efekat (eng. *Number needed to treat*, NNT) još je veći kada se analiza ograniči na primarnu lekarsku praksu, i iznosi između 7 i 8, što korespondira sa apsolutnom razlikom od 13% koja postoji između udela pacijenata koji odgovore na primenjeni antidepresiv (53%) i udela pacijenata koji odgovore na placebo (40%) (13). Iako ove vrednosti potvrđuju da samo manjina lečenih pacijenata ima željene efekte antidepresiva, one ne smeju da se tumače kao nepovoljne *per se*. Brojne terapijske intervencije sa dobro utemeljenom primenom imaju NNT vrednosti veće ili znatno veće nego što je slučaj sa kliničkom efikasnošću antidepresiva. U kardiovaskularnoj medicini na primer, kao posebno uspešna intervencija ističe se kontrola krvnog pritiska u slučaju vrednosti dijastolnog pritiska ≥ 115 mm Hg, koja obezbeđuje prevenciju smrtnog ishoda, infarkta miokarda ili moždanog udara sa NNT na godišnjem nivou od 14; s druge strane, NNT za smanjenje smrtnosti bez obzira na ishod pri primeni statina u primarnoj prevenciji iznosi 690 (14). Međutim, potrebno je uočiti i da praćeni klinički ishodi mogu da imaju veoma neujednačeni značaj za pacijenta, i nisu vezani samo za definitivne ishode kao što su prevencija smrti ili izlečenje. Dok se kod antidepresivnog dejstva kliničkim efektom većinom proglašava smanjenje skora na standardizovanoj skali procene za 50%, ilustrativan je primer variranja NNT (3, 4, 5 ili 8) u zavisnosti od toga da li je prilikom 6 nedelja primene iste doze lurasidona kod shizofrenije prag za proglašenje efekta klinički značajnim bio smanjenje skora na skali procene za 20%, 30%, 40% ili 50% (15).

Koji su argumenti istraživača koji negiraju kliničku značajnost razlike između antidepresiva i placeba?

Analiza koja je uključila rezultate kliničkih ispitivanja 16 antidepresiva u 85 studija sa 23109 pacijenata, sprovedenih između 1987. i 2013. godine, pokazala je da je, tokom tri decenije razvoja antidepresiva druge generacije, bio prisutan stalan trend rasta kako kliničkog efekta tretmana placebo (za 6,4%), tako i obima odgovora na tretman antidepresivom (za 6,0%), tako da su apsolutne razlike između aktivnih i kontrolnih grupa, u proseku, bile suštinski istovetne tokom vremena (16). Međutim, postoji argumentovana kritika kliničkog smisla upravo razlike koja se konsistentno može dobiti između leka i placeba. Najistaknutiji kritičar, američki psiholog Irving Kirsch, ukazuje na prividnu paradoksalnost dublje analize rezultata kliničkih studija. Naime, klinički je prihvaćeno da, na Hamiltonovoj skali procene, razlika između leka i placeba od 3 poena i više, pored statističke značajnosti, poseduje i kliničku relevantnost sa aspekta praćenja toka bolesti. Međutim, razlika koja se dobija između efekta antidepresiva i placeba je obično manja od 3 poena, i to obično na nivou oko 2 poena (na skali sa maksimalno 51 poenom), s time da su razlike kod pacijenata sa umerenom, i posebno blagom, depresijom još i manje. U tom smislu, analiza ukazuje na izostanak kliničkog značaja razlike koju antidepresivni lek obezbeđuje u poređenju sa placebo efektom (17, 18). Ipak, ovakav matematički ispravan pristup ne prihvata nužnost sagledavanja svakog leka kao kombinacije farmakološkog efekta aktivne supstance i pratećih placebo i nocebo dejstava koje sa sobom nosi sam proizvod (najčešće tableta ili kapsula) sa kojim pacijent stupa u psihološku interakciju. Ovde je važno pomenuti i to da je, u okviru savremenog pogleda na terapiju depresije, veliki broj pacijenata pored farmakološke terapije često aktivno uključen i u program kognitivno-bihevioralne, psihoanalitičke i drugih oblika radne terapije (19, 20), čiji rezultati često značajno utiču, preklapaju se i menjaju robustnost depresivnog sindroma, u odnosu kako na inicijalne, tako i hronične odgovore na osnovni medikamentozni tretman. Dodatno, treba imati u vidu da izostanak značajnosti u pojedinačnom ispitivanju ne ukazuje nužno na izostanak efikasnosti uopšte, te da svaki antidepresiv, podvrgnut meta-analizi, pokazuje superiornost u odnosu na placebo (11). Konačno, Cipriani i saradnici su u sistematskom pregledu i mrežnoj meta-analizi koja je uključila 522 studije sa 116.477 učesnika 2018. godine potvrdili statističku značajnost efikasnosti svih ispitivanih antidepresiva u poređenju sa placebo, s tim da je odnos šansi za ispoljavanje efikasnosti varirao u širokom rasponu između 2,13 (95%-ni interval poverenja 1,89-2,41) za amitriptilin, i 1,37 (95%-ni interval poverenja 1,16-1,63) za reboksetin (21).

Da li antidepresivi povećavaju rizik od suicidalnih misli, samopovređivanja i suicida?

U randomizovanim studijama sprovedenim na populaciji mladih pacijenata (do 25 godina) pokazano je statistički značajno (u literaturi obično klasifikovano kao blago) povećanje rizika od suicidalnih događaja u poređenju sa placebom pri primeni antidepresiva druge generacije; nivo povećanog rizika varira od studije do studije i od meta-analize do meta-analize, ali je nalaz konzistentan. Rizik je posebno izražen kod dece i adolescenata (<18 godina). Suicidalni događaji imaju tendenciju javljanja rano tokom tretmana i zato su kod mladih potrebne učestale kontrole (jednom nedeljno tokom prve 4 nedelje) i započinjanje terapije sa polovinom inicijalne ciljne doze. Povezanost terapije antidepresivima sa suicidom kod mladih nije zabeležena ni u farmakoepidemiološkim studijama, što se delom povezuje sa činjenicom da randomizovane studije rutinski isključuju pacijente sa velikim rizikom od suicida i da traju mnogo kraće od epidemioloških (22).

Ipak, treba istaći da postoje i legitimne kritike koje ukazuju na izvesnu nepouzdanost praćenja ponašanja povezanih sa suicidalnošću u kliničkim studijama, delom i zbog korišćenja eufemizama koji mogu da prikriju realno stanje, kao što je kodiranje pokušaja suicida kao „emocionalne labilnosti“ (23). Ovde je vredno pomenuti i jedno epistemološko razmatranje ovog problema, a u cilju podrške neophodnom razvoju novih statističkih, analitičkih, *omics* i drugih srodnih modela-protokola, sa inherentnim kapacitetom za direktnu kontekstualizaciju velikog broja, često disjunktnih varijabli, a u cilju postizanja maksimalnog okvira za prikladnu holističku interpretaciju dobijenih rezultata. Ovaj pristup bi mogao da „otvori“ mnoge skrivene domene u kontekstu depresivnog sindroma, kao što je recimo pitanje deficita kognitivnih funkcija, i pomogne u boljem tumačenju ne samo patologije, već i potencijalnih pravaca terapije.

Da li ima specifičnih razloga/opravljanja da se simptomi koji se mogu javiti pri nagloj obustavi antidepresiva označavaju terminom sindrom diskontinuirane, a ne obustave?

Uopšteno, simptomi koji se mogu javiti pri nagloj obustavi antidepresiva jesu blagi do umereni, ali mogu da budu i velikog intenziteta. U svakom slučaju, pre potpunog prekida primene antidepresiva treba postepeno u dužem periodu smanjivati dozu, iz dva razloga. Prvo, rizik od manifestovanja simptoma fizičke zavisnosti zavisi od više faktora, uključujući poluvreme eliminacije leka, trajanje terapije, dozu i u svakom slučaju brzinu smanjivanja doze. Drugo, ukoliko je terapija bila u fazi postepenog obustavljanja i dođe do relapsa ili javljanja nove epizode depresije (recidiv), ponovno uvođenje pune terapijske doze može da obezbedi brzo postizanje terapijskog odgovora. Nema farmakološkog ili biološkog opravdanja da se simptomi koji se mogu sresti pri obustavi antidepresiva označavaju prividno eufimističkim terminom simptoma

diskontinuacije: termin je suštinski istovetan terminu obustave i ne bi trebalo unositi zabunu njegovim korišćenjem (24).

Šta spada u prepoznate praznine u znanju vezano za antidepresive druge generacije?

Brojna pitanja i teme ne mogu biti jasno sagledani kroz dosadašnje rezultate i klinička ispitivanja antidepresiva. U takva pitanju spadaju opšta efikasnost antidepresiva u tretmanu distimije i subsindromalne depresije; razlike u koristima i rizicima u podgrupama kao što su vrlo stari ili pacijenti sa čestim internističkim komorbiditetima; optimalno trajanje tretmana antidepresivima za održavanje remisije; efekti doze primenjenog antidepresiva na rizik od relapsa ili recidiva; izbor najefikasnijeg antidepresiva druge generacije kod pacijenata koji nisu odgovorili ili nisu tolerisali lek prvog izbora; efekti kombinovanja antidepresiva u poređenju sa monoterapijom kod depresije rezistentne na tretman; kako se ishodi terapije razlikuju u populacijama sa pratećim simptomima kao što su anksioznost, insomnija, bol ili zamor; komparativni rizici sa aspekta retkih ali ozbiljnih neželjenih efekata kao što su suicidalnost, hiponatrijemija, hepatotoksičnost, konvulzije, kardiovaskularni neželjeni događaji i serotoniniski sindrom (23, 25).

Da li je ketamin rodonačelnik nove generacije antidepresiva brzog nastupa dejstva?

Iako smo u uvodu pomenuli da brojne psihoaktivne supstance mogu da ispolje izvesne antidepresivne efekte, često sa terapijski poželjnim brzim nastupom (1, 2), u kontekstu trenutne medicinske prakse čini se da jedino ketamin pokazuje realan klinički potencijal. Od trenutka kada je primećen antidepresivni potencijal ketamina kod pacijenata (26), ovaj lek je u brojnim animalnim i kliničkim studijama pokazao značajnu antidepresivnu aktivnost (27, 28), i sposobnost da veoma brzo i profuzno poboljša čak i veoma komplikovanu kliničku sliku depresije. Ovo je od posebnog značaja, jer pored toga što je ketamin sa farmakodinamskog aspekta posebno interesantan za istraživanje u cilju otkrivanja novih ciljnih mesta u terapiji depresije, on istovremeno predstavlja i novi oblik terapije, sa posebnim značajem u slučaju rezistentne, debilitirajuće forme depresije, za čije lečenje je do sada gotovo jedino na raspolaganju bila elektrokonvulzivna terapija.

Od posebnog interesa je svakako pitanje o mehanizmu antidepresivnog dejstva ketamina, koji pokazuje kompleksnu i višedimenzionalnu interakciju sa nekoliko različitih elemenata glutamatergičkog sistema. U pokušaju da se rastumači mehanizam antidepresivnog delovanja ketamina, ali i da se otkriju potencijalno nova mesta terapijske intervencije, vredno je pomenuti više pravaca aktuelnih istraživanja: u vezi sa antagonizmom NMDA receptora i kaskadom događaja posredovanih azot monoksidom

kao sekundarnim glasnikom, koji kao krajnji efekat imaju povećano oslobađanje glutamata; blokadom NMDA receptora na GABA ergičkih inter neuronima; aktivacijom AMPA receptora, i posledično aktivacijom TrkB–Akt–mTOR puta i uticajem na neurotropnu aktivnost BDNF-a; kao i praćenjem inhibicije glikogensintazakinaze 3 (GSK-3), posredovane ketaminom, preko već pomenutog mTOR sistema (3). Treba ovde pomenuti da i drugi, sa aspekta terapije depresije manje poželjni efekti ketamina, a u vezi sa njegovom primenom kao disocijativnog anestetika, koriste iste ili vrlo bliske biohemijske puteve, pa stoga razvoj selektivnijih liganada na bazi mehanizama ketamina ima poseban značaj.

Iako su u međuvremenu razvijeni ligandi poput Ro 25-6981 (29), koji su u znatnoj meri lišeni psihomimetičkog efekta koji prati ketamin i njemu slične supstance, ostaje pitanje u kom stepenu je efekat ketamina čisto antidepresivni, u klasičnom smislu te reči, a u kojoj meri je zapravo, u farmakološkom smislu, stimulantni. Čini se da kako god se odlučimo da definišemo ove efekte, i shodno studijama koje će se tek raditi u kontekstu drugih srodnih i liganada sa sličnim efektom, biće nužne određene promene u tumačenju pojma „antidepresivno“, ali i u pristupu samoj terapiji depresije. Na ovo upozorava činjenica da, iako ketamin nije na listi antidepresiva koji se mogu koristiti rutinski u kliničkoj praksi, broj lokacija na kojima se može dobiti *off-label* terapija ketaminom ekspanzivno raste (30).

U zaključku, antidepresivi spadaju u one farmakoterapijske klase koje imaju ogroman značaj i uticaj na savremenog čoveka, ali sa otvorenim pitanjima vezanim za racionalnost njihovog korišćenja. Jedno od novijih jeste i ono o mogućoj biološkoj povezanosti koincidencije velikih stopa porasta korišćenja antidepresiva i učestalosti gojaznosti u zemljama zapadnog društva (31). Pravi pravac ispitivanja ove hipoteze i brojnih drugih dilema jeste konzistentan rad na translacijskim istraživanjima koja mogu da povežu prekliničku i kliničku stranu znanja (25). Ovaj pravac podrazumeva i povećanje broja i obima transparentnih kliničkih istraživanja čije finansiranje, sprovođenje i/ili publikovanje ne zavise od profitnih interesa, već samo i isključivo od jasno prepoznatih zdravstvenih potreba savremenog čoveka s jedne, i naučno-istraživačkih principa s druge strane. Ova istraživanja bi morala da obuhvate i do sada nedostajuće dizajne dugotrajnog praćenja svih pacijenata, a ne samo onih koji su u inicijalnoj fazi pod dejstvom terapije postigli remisiju (23).

Literatura

1. Berger FM. Commentary. Depression and antidepressant drugs. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 18:241-8.
2. Boland RJ, Gaud KG, Keller MB. Antidepressants. In: Tasman A, Kay J, Lieberman JA, First MB, Riba MB, eds. *Psychiatry*, 4th ed. Wiley Blackwell, Chichester; 2015; 2052-2087.
3. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr* 2018;1-16.
4. Pratt LA, Brody DJ, Gu Q. Antidepressant Use in Persons Aged 12 and Over: United States, 2005–2008 NCHS Data Brief No. 76, October 2011. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db76.pdf>
5. Gould S, Friedman LF. Something startling is going on with antidepressant use around the world. *Business Insider*. Dostupno na: <http://www.businessinsider.com/countries-largest-antidepressant-drug-users-2016-2>
6. van Loo HM, de Jonge P, Romeijn JW, Kessler RC, Schoevers RA. Data-driven subtypes of major depressive disorder: a systematic review. *BMC Med* 2012; 10:156.
7. Samuels BA, Nautiyal KM, Kruegel AC, Levinstein MR, Magalong VM, Gassaway MM, Grinnell SG, Han J, Ansonoff MA, Pintar JE, Javitch JA, Sames D, Hen R. The Behavioral Effects of the Antidepressant Tianeptine Require the Mu-Opioid Receptor. *Neuropsychopharmacology* 2017; 42:2052-2063.
8. Gupta S, Wallace R, Slosower J. Online Sales of Unscheduled Pharmaceutical Agents: A Case Report of Tianeptine Use in the United States. *J Addict Med* 2017; 11:411-412.
9. Rutherford BR, Wall MM, Brown PJ, Choo TH, Wager TD, Peterson BS, Chung S, Kirsch I, Roose SP. Patient Expectancy as a Mediator of Placebo Effects in Antidepressant Clinical Trials. *Am J Psychiatry*. 2017; 174:135-142.
10. Meister R, Jansen A, Härter M, Nestoriuc Y, Kriston L. Placebo and nocebo reactions in randomized trials of pharmacological treatments for persistent depressive disorder. A meta-regression analysis. *J Affect Disord* 2017;215:288-298
11. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008; 358:252-60.
12. Cleare A, Pariante CM, Young AH, Anderson IM, Christmas D, Cowen PJ, Dickens C, Ferrier IN, Geddes J, Gilbody S, Haddad PM, Katona C, Lewis G, Malizia A, McAllister-Williams RH, Ramchandani P, Scott J, Taylor D, Uher R; Members of the Consensus Meeting. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol* 2015; 29: 459-525.
13. Linde K, Kriston L, Rucker G, Jamil S, Schumann I, Meissner K, Sigterman K, Schneider A. Efficacy and acceptability of pharmacological treatments for depressive disorders in primary care: systematic review and network meta-analysis. *Ann Fam Med* 2015; 13:69-79.
14. Bittl JA, Maron DJ. Using absolute event rates to see what works in cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70:1376-1378.

15. Citrome L, Ketter TA. When does a difference make a difference? Interpretation of number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Int J Clin Pract* 2013;67:407-11.
16. Khan A, Fahl Mar K, Faucett J, Khan Schilling S, Brown WA. Has the rising placebo response impacted antidepressant clinical trial outcome? Data from the US Food and Drug Administration 1987-2013. *World Psychiatry*. 2017;16:181-192.
17. Kirsch I. Antidepressant drugs 'work', but they are not clinically effective. *Br J Hosp Med (Lond)* 2008; 69:359.
18. Kirsch I. Challenging received wisdom: antidepressants and the placebo effect. *Mcgill J Med* 2008; 11:219-22.
19. Driessen E, Hollon SD. Cognitive behavioral therapy for mood disorders: efficacy, moderators and mediators. *Psychiatr Clin North Am* 2010; 33:537-55.
20. Krogh J, Hjorthøj C, Speyer H, Gluud C, Nordentoft M. Exercise for patients with major depression: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ Open* 2017; 7:e014820.
21. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018 in press. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7.
22. Brent DA. Antidepressants and Suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2016; 39:503-12.
23. Hengartner MP. Methodological Flaws, Conflicts of Interest, and Scientific Fallacies: Implications for the Evaluation of Antidepressants' Efficacy and Harm. *Front Psychiatry* 2017;8:275.
24. Wilson E, Lader M. A review of the management of antidepressant discontinuation symptoms. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015; 5:357-68.
25. Goldberg JF, Rush AJ. Addressing the unmet needs of current antidepressants: does neuroscience help or hinder clinical psychopharmacology research? *Expert Opin Pharmacother* 2017; 18:1417-1420.
26. Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000; 47:351-4.
27. Krystal JH, Sanacora G, Duman RS. Rapid-acting glutamatergic antidepressants: the path to ketamine and beyond. *Biol Psychiatry*. 2013; 73:1133-41.
28. Abdallah CG, Sanacora G, Duman RS, Krystal JH. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. *Annu Rev Med* 2015;66:509–523.
29. Li N, Lee B, Liu RJ, Banasr M, Dwyer JM, Iwata M, Li XY, Aghajanian G, Duman RS. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. 2010; 329:959-64.
30. Ault A. US Ketamine Clinics Continue to Mushroom With No Regulation. Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/886750>

31. Lee SH, Paz-Filho G, Mastronardi C, Licinio J, Wong ML. Is increased antidepressant exposure a contributory factor to the obesity pandemic? *Transl Psychiatry* 2016;6:e759.

Antidepressants: myths, facts and perspectives

Aleksandar Lj. Obradović and Miroslav M. Savić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Antidepressants are one of the most widely used and criticized drug classes. Long-term effects leading to clinical efficacy of antidepressants in indications such as depression or anxiety disorders are poorly understood. The analysis of clinical trials suggests that, to a substantial degree, listening to antidepressants means hearing placebo. The precipitation of suicidal ideation is a possibility that needs to be considered when introducing antidepressants, especially in young patients. The discontinuation symptoms following cessation of treatment emerge frequently, and essentially are manifestations of withdrawal. Many, if not most, patients require multiple modifications in treatment in order to reach remission and avoid relapse or recurrence. However, these drugs are needed in clinical practice, and it is of paramount importance to precisely tailor treatment with antidepressants and adjunctive drugs to achieve optimal efficacy with minimal adverse effects. There are also hopes that novel drugs with rapid ketamine-like antidepressant actions may be introduced in the near future, thus solving the issue of acute management of severe depressions.

Keywords: mechanism of action; placebo effect; suicidality; discontinuation

Primena biljnih lekovitih proizvoda u terapiji depresije

Silvana Petrović

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakognoziju,
Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd

Kratak sadržaj

Za suve vodenoalkoholne ekstrakte herbe kantariona, *Hyperici herba* (*Hypericum perforatum*, Hypericaceae), u kliničkim studijama je pokazano da su u slučaju blage i umerene (ali ne i teške) velike depresije značajno efikasniji od placeba, i da je njihova efikasnost uporediva sa nekim sintetskim antidepresivima. Ovi ekstrakti predstavljaju složene smeše hemijski različitih sastojaka koji deluju različitim mehanizmima. Količina aktivnih sastojaka među različitim ekstraktima može da varira. Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) izdao je monografiju za herbu kantariona, *Hyperici herba*, prema kojoj se na bazi ovih ekstrakata izrađuju biljni lekovi sa dobro dokumentovanom upotrebom aktivne supstance (eng. well-established medicinal use), namenjeni za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda i kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja. Ove biljne lekove karakteriše dobra podnošljivost. U odnosu na sintetske antidepresive izazivaju manje neželjenih dejstava. Međutim, biljni lekovi na bazi suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona ispoljavaju interakcije sa velikim brojem lekova zahvaljujući indukciji izoenzima sistema citohrom P450 (CYP, prvenstveno CYP3A4) i P-glikoproteina, kao i potenciranju serotoninskih efekata. Zbog navedenih interakcija ustanovljene su odgovarajuće kontraindikacije i posebna upozorenja i mere opreza vezane za primenu ovih biljnih lekova.

Ključne reči: herba kantariona - *Hyperici herba*, biljni lekovi za tretman depresije, kvalitet, efikasnost i mehanizmi delovanja, bezbednost.

Uvod

Od biljnih lekovitih proizvoda, za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda i kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja mogu se preporučiti samo oni na bazi odgovarajućih suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*. Prema monografiji Komiteta za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (eng. the Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency, EMA/HMPC) za herbu kantariona, *Hyperici herba*, navedeni biljni lekoviti proizvodi imaju status biljnih lekova sa dobro dokumentovanom upotrebom aktivne supstance (eng. well-established medicinal use), jer imaju klinički potvrđenu terapijsku efikasnost i bezbednost, i koriste se u Evropskoj uniji duže od 10 godina (1,2).

Ovi biljni lekovi registrovani su u mnogim evropskim državama, uključujući i našu zemlju. Namenjeni su da se primenjuju na osnovu preporuke i pod nadzorom lekara. Najčešće su u režimu izdavanja bez lekarskog recepta. U Nemačkoj se, prema nacionalnoj smernici za lečenje unipolarne depresije (3,4), ovi biljni lekovi mogu da preporuče kao prva terapijska mera kod blagih do umerenih depresivnih epizoda, pri čemu se oni indikovani kod blagih depresivnih epizoda izdaju bez lekarskog recepta, dok se oni indikovani kod umereno teških depresivnih epizoda od 2009. godine izdaju na lekarski recept (5). U Irskoj se od 2000. godine svi biljni lekovi na bazi herbe kantariona mogu izdavati isključivo na lekarski recept (6).

Važno je istaći da se klinički potvrđeno antidepresivno delovanje navedenih suvih vodenoalkoholnih ekstrakata ne može pripisati ostalim preparatima na bazi herbe kantariona. Prema monografiji Komiteta za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC), čaj (infuz) i čvrsti i tečni dozirani farmaceutski oblici na bazi sprasene suve herbe, tečnih i drugačijih suvih vodenoetanolnih ekstrakata, tinktura, soka iscedenog iz sveže herbe i tečnog uljanog ekstrakta herbe kantariona, klasifikovani su u tradicionalne biljne lekove i imaju drugačiju indikaciju, zasnovanu isključivo na tradicionalnoj primeni (formulisana je kao ublažavanje kratkotrajne mentalne iscrpljenosti) (7).

Biljni lekovi na bazi herbe kantariona - sastav, indikacije, posologija i dužina primene

Biljni lekovi na bazi ekstrakata herbe kantariona predstavljaju čvrste dozirane farmaceutske oblike za oralnu primenu. Oni namenjeni za terapiju blagih do umerenih depresivnih epizoda izrađuju se od dva suva vodenoalkoholna ekstrakta. Jedan se dobija ekstrakcijom pomoću 80% (V/V) metanola, sa odnosom droga/ekstrakt (eng. drug/extract ratio, DER) 3-7:1, a drugi ekstrakcijom pomoću 80% (V/V) etanola, sa odnosom droga/ekstrakt (DER) 3-6:1. Pojedinačna doza suvog vodenometanolnog

ekstrakta iznosi 300-600 mg i uzima se 1-3 puta dnevno (dnevna doza ekstrakta: 600-1800 mg). Pojedinačna doza suvog vodenoetanolnog ekstrakta iznosi 900 mg i uzima se jednom dnevno (dnevna doza ekstrakta: 900 mg). Nastupanje terapijskog efekta ovih biljnih lekova očekuje se u okviru 4 nedelje primene.

Biljni lekovi namenjeni za kratkotrajnu terapiju blagih depresivnih poremećaja izrađuju se od suvog ekstrakta dobijenog ekstrakcijom pomoću 50-68% (V/V) etanola, sa odnosom droga/ekstrakt (DER) 2,5-8:1. U pojedinačnoj dozi od 612 mg ekstrakt se uzima jednom dnevno, a u pojedinačnoj dozi od 250-650 mg 2-3 puta dnevno (dnevna doza ekstrakta: 500-1200 mg). Dužina primene ovih biljnih lekova iznosi 6 nedelja, a nastupanje terapijskog efekta očekuje se u okviru 4 nedelje primene (1).

Farmaceutski kvalitet

Biljnu sirovinu za izradu ekstrakata čine celi ili isečeni, osušeni vršni delovi u cvetu kantariona (gospine ili bogorodičine trave, eng. St. John's wort), *Hypericum perforatum*, Hypericaceae. Kvalitet herbe kantariona, *Hyperici herba*, treba da odgovara zahtevima datim u monografiji Evropske farmakopeje za ovu biljnu drogu (Ph. Eur.: 1438). U pogledu specifičnog kvaliteta, herba kantariona treba da sadrži najmanje 0,08% ukupnih naftodiantrona (tzv. ukupnih hipericina), izraženo kao hipericin, određeno spektrofotometrijskim postupkom. Kvalitet ekstrakata herbe kantariona od kojih se izrađuju biljni lekovi treba da odgovara zahtevima za kvalitet suvog kvantifikovanog ekstrakta herbe kantariona, *Hyperici herbae extractum siccum quantificatum*, oficinalnog u Evropskoj farmakopeji (Ph. Eur.: ref. 1874). U pogledu specifičnog kvaliteta, ekstrakt treba da sadrži 0,1-0,3% ukupnih naftodiantrona (tzv. ukupnih hipericina), izraženo kao hipericin, najmanje 6% flavonoida, izraženo kao rutin i najviše 6% hiperforina, sve određeno visoko efikasnom tečnom hromatografijom (HPLC) (8).

Vodenoalkoholni ekstrakti herbe kantariona spadaju u najbolje hemijski okarakterisane biljne ekstrakte. U ekstraktima je do sada identifikovano preko 150 sastojaka ili grupa sastojaka, koji čine aproksimativno 50-70% ukupnih sastojaka. Od toga, za najmanje desetak je u farmakološkim ispitivanjima pokazano da direktno doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakata. To su hiperforin, naftodiantroni hipericin i pseudohipericin, i neki flavonoidi (neki flavonolni heterozidi i biflavoni). Preko ovih sastojaka, odnosno grupa sastojaka vrši se i kvantifikacija ekstrakata. Za procijanidine (kako za frakcije, tako i za pojedinačna izolovana jedinjenja procijanidin B₂ i C₁) i neke flavonoidne heterozide (hiperozid i rutin), pokazano je u *in vitro* uslovima da do 10 puta poboljšavaju rastvorljivost naftodioantrona u vodi. Za procijanidin B₂ i hiperozid sprovedena su *in vivo* ispitivanja na pacovima i utvrđeno je da oba jedinjenja značajno povećavaju koncentraciju hipericina u plazmi. Dakle, ekstrakti sadrže i sastojke koji deluju kao koefektori, tj. koji indirektno doprinose

antidepresivnom delovanju ekstrakta tako što povećavaju rastvorljivost i time bioraspoloživost aktivnih naftodiantrona (9-13).

Uprkos brojnim istraživanjima, još uvek nije razjašnjeno koja sve jedinjenja i u kojoj meri doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakata herbe kantariona. Među preostalih 30-50% neidentifikovanih sastojaka u ekstraktima verovatno ima i onih koji takođe, direktno ili indirektno, doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakta. Klinički nedvosmisleno potvrđena terapijska delotvornost ekstrakata ne može se pripisati ni jednom pojedinačnom izolovanom sastojku ili frakciji. Aktivnost ekstrakta rezultat je aditivnog i sinergističkog delovanja većeg broja hemijski različitih sastojaka. Zbog toga se aktivnim sastojkom ovih biljnih lekova i dalje smatra ukupni ekstrakt (11,13).

Sadržaj hiperforina u ekstraktima varira u širokom opsegu od skoro 0-6% i u velikoj meri zavisi od korišćenog ekstrakcionog sredstva (etanolom ili metanolom različitih koncentracija ekstrahuju se značajno različite količine hiperforina). Osim toga, hiperforin je vrlo nestabilan prenilovani acilfloroglucinol. Ukoliko se ekstrakcija biljnog materijala vrši bez dodatka odgovarajućeg antioksidansa, dolazi do njegove brze razgradnje. Dakle, hiperforin je prisutan samo u specijalno stabilizovanim ekstraktima. U ekstraktima se nalaze i proizvodi njegove oksidativne degradacije (furohiperforin poznat i kao ortoforin, furohiperforin A, dezoksifurohiperforin A, hiperforinperoksid i brojni drugi), za koje nije poznato da li doprinose antidepresivnom delovanju ekstrakata. Za razliku od hiperforina, sadržaj hipericina i pseudohipericina u ekstraktima kreće se u relativno uskom opsegu (0,1-0,3%), jer se etanolom ili metanolom koncentracije $\geq 50\%$ ekstrahuje približno jednaka količina ovih sastojaka. Sadržaj ukupnih flavonoida u ekstraktima iznosi do 12% (najčešće do 8%). Dominiraju heterozidi kvercetina (hiperozid, kvercitrin, izokvercitrin, rutin, mikvelijanin), dok su biflavoni I3,II8-biapiogenin i I3',II8-biapiogenin (amentoflavon) znatno manje zastupljeni. Flavonoidi ispoljavaju antidepresivno delovanje, a kao što je već rečeno, deluju i kao koefektori (poboljšavaju rastvorljivost i bioraspoloživost hipericina) (10-12,14,15).

S obzirom na način kako je prema monografiji Ph. Eur. definisan specifični kvalitet ekstrakta i činjenicu da hemijski sastav polazne biljne sirovine *Hyperici herba*, pa samim tim i ekstrakata može da varira, kao i da ekstrakciono sredstvo i način ekstrakcije utiče na sastav dobijenog ekstrakta, razumljivo je da količina sastojaka koji doprinose antidepresivnom delovanju u različitim biljnim proizvodima na bazi ekstrakata herbe kantariona može da varira. Iz tih razloga se danas za potrebe savremene farmaceutske industrije, u cilju dobijanja biljne sirovine što je moguće više ujednačenog hemijskog sastava, kantarion sve više gaji pod kontrolisanim uslovima, a sve ređe sakuplja u prirodi. Procesi izrade ekstrakata su standardizovani da bi se od šarže do šarže dobio ekstrakt ujednačenog hemijskog sastava. Farmaceutski kvalitet biljnih lekova na bazi ekstrakata herbe kantariona je od izuzetnog značaja i mora mu se posvetiti posebna pažnja, jer se ujednačavanjem sastava ekstrakata ujednačavaju i

terapijski efekti. Međutim, ujednačenost sastava (zbog kompleksnosti i prirodnih varijacija) svakako nije moguće postići u meri kao što je to slučaj sa sintetskim antidepresivima. Mogućnost variranja količine aktivnih sastojaka u ekstraktima herbe kantariona smatra se jednim od značajnih nedostataka biljnih u odnosu na konvencionalne (sintetske) antidepresive i to je jedan od razloga zbog čega ovi biljni lekovi imaju generalno slab nivo preporuke (3,4,12,16).

Klinička efikasnost

Za ekstrakte herbe kantariona do sada je sprovedeno više od 50 randomizovanih kontrolisanih kliničkih studija i u većini njih je antidepresivno delovanje ekstrakata dokazano (11,12,17). Klinička delotvornost ekstrakata potvrđena je kroz meta analize, od kojih je posebno značajna Kohranova koju su sprovedeli Linde i saradnici 2008. godine. Ona je uključila 29 randomizovanih, dvostruko slepih kliničkih studija (18 u odnosu na placebo i 17 u odnosu na neki sintetski antidepresiv), na 5489 pacijenata sa uglavnom blagom do umerenom velikom depresijom. Studije su trajale 4-12 nedelja. Pacijenti su primali ekstrakte u dnevnoj dozi 500-1200 mg. Rezultati ove meta analize su pokazali da su ekstrakti u akutnom tretmanu blage do umerene (ali ne i teške) velike depresije pokazali kliničku delotvornost značajno bolju od placeba i uporedivu sa sintetskim antidepresivima (tricikličnim antidepresivima amitriptilinom i imipraminom, tetracikličnim antidepresivom maprotilinom, selektivnim inhibitorima ponovnog preuzimanja serotonina - SSRI fluoksetinom, sertralinom, paroksetinom i citalopramom), uz manje ispoljenih neželjenih efekata u odnosu na sintetske antidepresive. Nema kliničkih dokaza o efikasnosti ekstrakata tokom dugoročne primene, kao i kod teških depresija (16). Na osnovu pozitivne procene rezultata sprovedenih kliničkih studija Komitet za biljne lekovite proizvode Evropske agencije za lekove (EMA/HMPC) (2) je 2009. godine objavio monografiju za herbu kantariona, *Hyperici herba*, prema kojoj se ona koristi kao sirovina za izradu biljnih lekova sa dobro dokumentovanom medicinskom upotrebom aktivne supstance (1).

Slične zaključke doneli su Rahimi i saradnici 2009. godine u meta analizi 13 randomizovanih dvostruko slepih kliničkih studija u odnosu na SSRI (6 studija i u odnosu na placebo), koje su takođe trajale 4-12 nedelja (18). Do sličnih rezultata došli su i Apaydin i saradnici 2016. godine u sistematskom pregledu 35 randomizovanih kliničkih studija (22 u odnosu na placebo i 18 u odnosu na sintetski antidepresiv) na 6993 pacijenta; jedna studija je trajala 24 nedelje, jedna 32 nedelje, a sve ostale 4-12 nedelja (19).

Mehanizmi antidepresivnog delovanja

Klinička zapažanja o delotvornosti ekstrakata herbe kantariona kod pacijenata sa blagom do umerenom velikom (unipolarnom) depresijom podržana su rezultatima

brojnih farmakoloških ispitivanja (standardni *in vivo* modeli depresije i *in vitro* ispitivanja). Ova ispitivanja sprovedena su kako za suve vodenoalkoholne ekstrakte herbe kantariona, tako i za pojedine frakcije ekstrakata i određene izolovane sastojke. Farmakološkim ispitivanjima se retrospektivno istražuju aktivni sastojci i mehanizmi delovanja, što je suprotno od uobičajenog procesa razvoja novog leka. Evidentno je da je antidepresivno delovanje ekstrakata rezultat aditivnog i sinergističkog delovanja većeg broja hemijski različitih sastojaka, koji deluju različitim, paralelnim mehanizmima (10,13). U ovom radu biće navedeni neki od do sada razmatranih mehanizama.

Prvi pretpostavljeni mehanizam antidepresivnog delovanja ekstrakata herbe kantariona bio je MAO inhibicija. Ova hipoteza bila je doneta na osnovu rezultata *in vitro* ispitivanja i napuštena je. MAO inhibicija je svojevremeno objavljena za hipericin. Naknadno je utvrđeno da ispitivani uzorak hipericina nije bio dovoljno čist, tj. da je sadržao najmanje 20% drugih sastojaka ekstrakta, među kojima i flavonoide. Kasnijim ispitivanjima MAO inhibicija hipericina nije potvrđena. Za ksantone i neke flavonoidne aglikone jeste dokazano da ispoljavaju MAO inhibitornu aktivnost, ali je takođe konstatovano da su ovi sastojci u ekstraktima zastupljeni u suviše niskim koncentracijama, tj. u tragovima, zbog čega je zaključeno da se MAO inhibicijom ne može objasniti antidepresivno delovanje ekstrakata pokazano u kliničkim ispitivanjima (11,12,20).

Inhibicija preuzimanja neurotransmitera

Na osnovu dosadašnjih ispitivanja utvrđeno je da je jedan od glavnih mehanizama antidepresivnog delovanja ekstrakata inhibicija preuzimanja neurotransmitera iz sinaptičkog prostora u presinaptičke nervne završetke, čime se povećava serotoninergička i adrenergička aktivnost u određenim delovima mozga. Međutim, za razliku od standardnih sintetskih antidepresiva koji inhibiraju preuzimanje samo serotonina, noradrenalina i/ili dopamina, za ekstrakte herbe kantariona sa hiperforinom kao potencijalnim aktivnim sastojkom pokazan je širi spektar delovanja, tj. neselektivna inhibicija preuzimanja neurotransmitera. U *in vitro* eksperimentima je utvrđeno da ekstrakti i hiperforin inhibiraju preuzimanje čak pet neurotransmitera (serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA i, u manjoj meri, glutamata). Takođe, za hiperforin je pokazano da ispoljava potpuno nov mehanizam delovanja u odnosu na sintetske antidepresive. Dok se sintetski antidepresivi specifično vezuju za različite neurotransmitterske transportne molekule i blokiraju ih, hiperforin vrši specifičnu aktivaciju neselektivnog katjonskog kanala TRPC6 (eng. transient receptor potential C6 channels), i posledično dovodi do povećanja unutarćelijske koncentracije Na^+ , što uzrokuje smanjenu aktivnost neurotransmitterskog transportnog sistema (21,22).

Međutim, još uvek je nejasno da li hiperforin ima ključnu ulogu u ispoljavanju antidepresivnog delovanja ekstrakta, pošto je u *in vivo* eksperimentima nakon oralne primene ekstrakta koncentracija hiperforina u mozgu mnogo niža od one u *in vitro* uslovima. Takođe, i ekstrakti siromašni hiperforinom, kao i oni bez hiperforina, imaju određenu sposobnost inhibicije preuzimanja neurotransmitera. Pretpostavlja se da u ekstraktu postoje i drugi sastojci koji doprinose ovakvom delovanju (npr. procijanidini) (11,23). Osim toga, i ekstrakti bez hiperforina kao i oni siromašni hiperforinom ispoljili su antidepresivno delovanje u kliničkim studijama (12,24).

Nishodna regulacija kortikalnih β -adrenergičkih receptora

Za ekstrakte herbe kantariona pokazano je da prilikom subhronične primene dovode do nishodne regulacije kortikalnih β -adrenergičkih receptora. Ova adaptivna promena u mozgu javlja se u slučaju primene različitih sintetskih antidepresiva i značajna je za njihovo terapijsko dejstvo. Efekat je pokazan u *in vitro* uslovima kako za ekstrakt, tako i za hiperforin i flavonoid hiperozid. Takođe, flavonoidna frakcija je *in vivo* u pacova posle 2 nedelje primene dovela do smanjivanja gustine β -adrenergičkih receptora u frontalnom korteksu pacova, uporedivog sa efektom imipramina (2,10, 13,25,26).

Smanjenje aktivnosti osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda

Za ekstrakt herbe kantariona i neke njegove sastojke pokazano je da smanjuju aktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda. Neuroendokrinološka ispitivanja su pokazala da hormoni osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda takođe utiču na nastanak depresije. Kod depresivnih pacijenata pronađeni su povišeni nivoi kortikotropin oslobađajućeg hormona (CRH), adrenokortikotropnog hormona (ACTH) i kortizola. *In vivo* u pacova hipericin i flavonoidni heterozidi (hiperozid, izokvercitrin i mikvelijanin) posle 2 nedelje oralne primene snizili su značajno nivoce ACTH i kortikosterona (analog kortizolu) u plazmi. Hipericin je *in vivo* u pacova smanjio ekspresiju gena odgovornih za sintezu CRH u hipotalamusu. Za pseudohipericin je u *in vitro* uslovima pokazano da deluje kao selektivni antagonist CRF1 receptora za CRH u hipofizi (10,12,27).

Povećanje aktivnosti transkripcionog faktora CREB koji je uključen u proces neurogeneze

U skladu sa neurotrofičkom hipotezom patogeneze depresije, prema kojoj je depresija povezana sa odumiranjem neurona u hipokampusu i prefrontalnom korteksu, značajan je noviji nalaz (*in vivo* u pacova) da ekstrakt povećava aktivnost transkripcionog faktora CREB (eng. cAMP response element-binding protein), koji indukuje ekspresiju gena odgovornih za neurogenezu. Od sastojaka ekstrakta, povećanje aktivnosti ovog transkripcionog faktora pokazano je za hiperforin u *in vitro* uslovima.

Hiperforin ostvaruje ovaj efekat tako što aktivira TRPC6 kanale i posledično dovodi do povećanja unutarćelijske koncentracije Ca^{2+} (28-30).

Klinička bezbednost, mere opreza, interakcije, kontraindikacije

Klinička bezbednost primene biljnih lekova na bazi suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona potvrđena je kroz kontrolisane kliničke studije i meta analize. U odnosu na sintetske antidepresive biljni lekovi ispoljavaju manji broj neželjenih dejstava (karakteriše ih bolja podnošljivost). Neželjena dejstva su uglavnom blaga i prolazna. Najčešće se javljaju gastrointestinalne tegobe (opstipacija i nadimanje, dijareja, bolovi u stomaku). Mogu se javiti i alergijske reakcije na koži, umor, uznemirenost, suvoća usta ili fotosenzibilizacija (tzv. hipericizam). Uzročnici fotosenzibilizacije su naftodiantroni hipericin i pseudohipericin. Međutim, ozbiljne fototoksične reakcije javljaju se tek prilikom primene doza oko 10-20 puta većih od terapijskih. Zbog mogućeg rizika od fotosenzibilizacije pacijenti se upozoravaju da tokom terapije izbegavaju izlaganje intenzivnom UV-zračenju (npr. sunčanje, solarijum), a u slučaju predoziranja da se štite od sunčevog i drugog UV-zračenja tokom 1-2 nedelje (da izbegavanje boravak na otvorenom prostoru i da štite kožu odećom i kremama sa visokim UV-zaštitinim faktorom) (1,2,11).

Postoje izveštaji o mogućoj povezanosti između primene različitih ekstrakata herbe kantariona i pojave psihotičnih reakcija ili epizoda manije, prvenstveno kod pacijenata sa ovakvim poremećajima u anamnezi. Dostupni podaci nisu dovoljni za pouzdano utvrđivanje bezbednosnog profila kada je u pitanju pojava psihijatrijskih neželjenih reakcija i ukazuju na potrebu daljih sistematskih istraživanja. Zdravstveni radnici treba da imaju u vidu i mogućnost pojave ovakvih neželjenih efekata (31-34). Iz predostrožnosti, pacijenti sa istorijom psihoze ili manije ne bi trebalo da uzimaju biljne lekove na bazi ekstrakata herbe kantariona (2).

O primeni ovih biljnih lekova u trudnoći ima veoma malo podataka. Moretti i saradnici su uporedili podatke o ishodu trudnoća 54 žene koje su uzimale biljne proizvode na bazi ekstrakata herbe kantariona u odnosu na 108 trudnica (trudnice na terapiji sintetskim antidepresivima i zdrave trudnice) i zaključili da je pojava velikih fetalnih malformacija u sve tri grupe bila u okviru granica koje važe za opštu populaciju (3-5%) (35). Kolding i saradnici su uporedili podatke iz DNBC (Danish National Birth Cohort) studije koji su se odnosili na 38 žena koje su tokom trudnoće koristile ove biljne proizvode u odnosu na kontrolnu grupu od 90128 trudnica. Ustanovili su da je incidenca velikih malformacija (8,1%) bila nešto veća u odnosu na kontrolnu grupu (3,3%) i u odnosu na incidencu koja se očekuje u opštoj populaciji. Iako je prevalenca bila zasnovana na samo tri slučaja i malformacije nisu bile specifične, autori su skrenuli pažnju na slučaj hipospadije, koji je bio zabeležen i u studiji koju su sprovedi Moretti i saradnici, i čija je prevalenca (zbirno u obe studije dva slučaja od 40 novorođenčadi

muškog pola, tj. 5%) bila veća u odnosu na očekivanu (u Danskoj 2005. godine prevalenca hipospadije iznosila je 0,5%) (36). U svakom slučaju, za pouzdano utvrđivanje uticaja ekstrakata herbe kantariona na ishod trudnoće potrebna su dalja ispitivanja.

Generalno, zbog nedovoljno kliničkih podataka o bezbednosti, u skladu sa opštom medicinskom praksom, trudnicama i dojiljama, kao i deci i adolescentima mlađim od 18 godina, primena ovih biljnih lekova se ne preporučuje (1,2,11).

Biljni lekovi na bazi suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona ispoljavaju interakcije sa velikim brojem lekova, što značajno ograničava njihovu upotrebu. U slučaju istovremene primene sa lekovima koji takođe potenciraju serotoninske efekte, kao što su antidepresivi SSRI, buspiron i triptani, može doći do pojave serotoninskog sindroma (farmakodinamičke interakcije). Zahvaljujući indukciji izoenzima sistema citohrom P450 (CYP, prvenstveno CYP3A4, takođe i CYP2C9 i CYP2C19 i dr.) i P-glikoproteina (farmakokinetičke interakcije), ovi biljni lekovi snižavaju koncentraciju mnogih lekova u plazmi i smanjuju njihovu delotvornost (1,2, 17,37). Indukciju vrši hiperforin, aktivacijom pregnanskih X receptora (PXR) (37). Povećana enzimaska aktivnost vraća se na normalan nivo u roku od nedelju dana nakon prestanka uzimanja ekstrakta. Zasnivano na farmakokinetičkim interakcijama, primena biljnih lekova kontraindikovana je kod pacijenata koji primaju imunosupresive (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus) nakon transplantacije organa; sa HIV-infekcijom koji primaju antivirusne lekove inhibitore proteaza (npr. indinavir, amprenavir) ili inhibitore transkriptaza (npr. nevirapin); koji primaju antikoagulanse kumarinskog tipa (npr. varfarin, fenprokumon) i koji primaju citostatike (npr. irinotekan, imatinib, osim monoklonskih antitela). Poseban oprez potreban je prilikom istovremene primene sa svim ostalim lekovima na čiji metabolizam i izlučivanje utiču izoenzimi CYP (CYP3A4 i dr.) ili P-glikoprotein, kao što su oralni kontraceptivi, kardiotionični glikozidi (npr. digoksin), teofilin, statini (npr. simvastatin, atorvastatin), benzodiazepini, metadon, antiepileptici (npr. fenobarbital, fenitoin, karbamazepin), finasterid, feksofenadin, verapamil, nifedipin. U slučaju istovremene primene sa oralnim kontraceptivima može doći do pojačanog intermenstrualnog krvarenja, kao i neplanirane trudnoće, zbog čega se ženama tokom terapije predlažu dodatne kontraceptivne mere. Dodatni razlog za izbegavanje istovremene primene biljnih lekova sa mnogim lekovima je što u slučaju naglog prekida uzimanja biljnog leka može doći do naglog porasta koncentracije lekova u plazmi i povećanja rizika od njihove potencijalne toksičnosti. To se naročito odnosi na lekove sa malom terapijskom širinom kakvi su kardiotionični glikozidi. Desetak dana pre hirurške intervencije treba prekinuti sa uzimanjem biljnog leka, ukoliko se proceni da su moguće interakcije sa lekovima koji se koriste prilikom lokalne ili opšte anestezije (1,2,10,17,37).

Zaključak

Biljni lekovi na bazi odgovarajućih suvih vodenoalkoholnih ekstrakata herbe kantariona, *Hyperici herba*, su jedini biljni lekoviti proizvodi koji se mogu preporučiti za terapiju blage do umerene velike (unipolarne) depresije. Stavljaju se u promet kao i konvencionalni lekovi, na osnovu potvrđenog farmaceutskog kvaliteta, kliničke efikasnosti i bezbednosti. Zbog mogućnosti variranja sadržaja aktivnih sastojaka u ekstraktima, potvrda farmaceutskog kvaliteta ovih biljnih lekova je od posebnog značaja. Biljne lekove na bazi herbe kantariona karakteriše dobra podnošljivost. Međutim, zbog brojnih interakcija sa lekovima, neophodno je da pacijent obavesti lekara ili farmaceuta ukoliko uzima druge lekove pre upotrebe biljnog leka na bazi ekstrakta herbe kantariona, kako bi dobio adekvatan savet o mogućnostima njegove primene.

S obzirom da na tržištu postoje i drugačiji proizvodi na bazi herbe kantariona, izuzetno je važno naglasiti da se klinički potvrđeno antidepressivno delovanje suvih vodenoalkoholnih ekstrakata od kojih se izrađuju biljni lekovi ne može pripisati ostalim preparatima na bazi ove biljne sirovine.

Literatura

1. European Medicines Agency. EMA/HMPC/101304/2008. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (well-established medicinal use). London: 12 November 2009.
2. European Medicines Agency. EMA/HMPC/101303/2008. Assessment report on *Hypericum perforatum* L., herba. London: 12 November 2009.
3. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. 2. Auflage. Version 5. Berlin: ÄZQ, 2015: 72-6.
4. DGPPN, BÄK, KBV, AWMF (Hrsg.) für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Kurzfassung. 2. Auflage. Version 1. Berlin: ÄZQ, 2017: 29.
5. Griese N, Hengstler S, Leuner K, Schulz M, Muller WE. Selbstmedikation bei Depression: Der Apotheker als Lotse. Pharm Ztg. 2009 Mar;154(13):22-6.
6. McIntyre M. A review of the benefits, adverse events, drug interactions, and safety of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*): The implications with regard to the regulation of herbal medicines. J Altern Complement Med. 2000 Apr;6(2):115-24.
7. European Medicines Agency. EMEA/HMPC/745582/2009. Community herbal monograph on *Hypericum perforatum* L., herba (traditional use). London: 12 November 2009.
8. European Pharmacopoeia 9th Edition. Strasbourg: Council of Europe, published 2016, valid from 1 January 2017: 1526-8.

9. Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb *Hypericum perforatum* L. *Pharmacopsychiatry*. 1997;30(suppl 2):129-34.
10. Butterweck V, Nahrstedt A. Was ist bekannt über Johanniskraut? *Phytochemie und Pharmakologie. Pharm Unserer Zeit*. 2003 May;32(3):212-9.
11. Linde K. St. John's wort - an overview. *Forsch Komplementmed*. 2009 Jun;16(3):146-55.
12. Nahrstedt A, Butterweck V. Lessons learned from herbal medicinal products: the example of St. John's wort. *J Nat Prod*. 2010 Apr;73(5):1015-21.
13. Schmidt M, Butterweck V. The mechanisms of action of St. John's wort: an update. *Wien Med Wochenschr*. 2015 Jun;165(11-12):229-35.
14. Fuzzati N, Gabetta B, Strepponi I, Villa F. High-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry and multiple mass spectrometry studies of hyperforin degradation products. *J Chromatogr A*. 2001 Aug 10;926(1):187-98.
15. Wolfender JL, Verotta L, Belvisi L, Fuzzati N, Hostettmann K. Structural investigations of isomeric oxidised forms of hyperforin by HPLC-NMR and HPLC-MSⁿ. *Phytochem Anal*. 2003 Sep-Oct;14(5):290-7.
16. Linde K, Berner MM, Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;4:CD000448.
17. Russo E, Scicchitano F, Whalley BJ, Mazzitello C, Ciriaco M, Esposito S *et al*. *Hypericum perforatum*: pharmacokinetic, mechanism of action, tolerability, and clinical drug–drug interactions. *Phytother Res*. 2014 May;28(5):643-55.
18. Rahimi R, Nikfar S, Abdollahi M. Efficacy and tolerability of *Hypericum perforatum* in major depressive disorder in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2009 Feb;33(1):118-27.
19. Apaydin EA, Maher AR, Shanman R, Booth MS, Miles JN, Sorbero ME, Hempel S. A systematic review of St. John's wort for major depressive disorder. *Syst Rev*. 2016 Sep;5(1):148.
20. Butterweck V. Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known? *CNS Drugs*. 2003;17(8):539-62.
21. Leuner K, Kazanski V, Müller M, Essin K, Henke B, Gollasch M *et al*. Hyperforin – a key constituent of St. John's wort specifically activates TRPC6 channels. *FASEB J*. 2007 Dec;21(14):4101-11.
22. Harteneck C, Gollasch M. Pharmacological modulation of diacylglycerol-sensitive TRPC3/6/7 channels. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Jan;12(1):35-41.
23. Wonnemann M, Singer A, Siebert B, Müller WE. Evaluation of synaptosomal uptake inhibition of most relevant constituents of St. John's wort. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jul;34(1):S148-51.
24. Butterweck V, Schmidt M. St. John's wort: role of active compounds for its mechanism of action and efficacy. *Wien Med Wochenschr* 2007;157:356–61.
25. De Marchis GM, Bürgi S, Kientsch U, Honegger UE. Vitamin E reduces antidepressant-related β -adrenoceptor down-regulation in cultured cells. Comparable effects on St. John's wort and tricyclic antidepressant treatment. *Planta Med*. 2006 Dec;72(15):1436-7.

26. Jakobs D, Hage-Hülsmann A, Prenner L, Kolb C, Weiser D, Häberlein H. Downregulation of β 1-adrenergic receptors in rat C6 glioblastoma cells by hyperforin and hyperoside from St John's wort. *J Pharm Pharmacol*. 2013 Jun;65(6):907-15.
27. Simmen U, Bobirnac I, Ullmer C, Lübbert H, Büter KB, Schaffner W, Schoeffter P. Antagonist effect of pseudohypericin at CRF 1 receptors. *Eur J Pharmacol*. 2003 Jan;458(3):251-6.
28. Trofimiuk E, Holownia A, Braszko JJ. Activation of CREB by St. John's wort may diminish deleterious effects of aging on spatial memory. *Arch Pharm Res*. 2010 Mar;33(3):469-77.
29. Gibon J, Deloulme JC, Chevallier T, Ladeveze E, Abrous DN, Bouron A. The antidepressant hyperforin increases the phosphorylation of CREB and the expression of TrkB in a tissue-specific manner. *Int J Neuropsychoph*. 2013 Feb;16(1):189-98.
30. Thiel G, Rössler OG. Hyperforin activates gene transcription involving transient receptor potential C6 channels. *Biochem Pharmacol*. 2017 Apr;129:96-107.
31. Hammerness P, Basch E, Ulbricht C, Barrette EP, Foppa I, Basch S, Bent S, Boon H, Ernst E. St John's wort: a systematic review of adverse effects and drug interactions for the consultation psychiatrist. *Psychosomatics*. 2003 Jul-Aug;44(4):271-82.
32. Stevinson C, Ernst E. Can St. John's wort trigger psychoses? *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2004 Sep;42(9):473-80.
33. Shimizu K, Nakamura M, Isse K, Nathan PJ. First-episode psychosis after taking an extract of *Hypericum perforatum* (St John's Wort). *Hum Psychopharmacol*. 2004 Jun;19(4):275-6.
34. Ferrara M, Mungai F, Starace F. St John's wort (*Hypericum perforatum*)-induced psychosis: a case report. *J Med Case Rep*. 2017 May;11(1):137.
35. Moretti ME, Maxson A, Hanna F, Koren G. Evaluating the safety of St. John's Wort in human pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2009 Jul;28(1):96-9.
36. Kolding L, Pedersen LH, Henriksen TB, Olsen J, Grzeskowiak LE. *Hypericum perforatum* use during pregnancy and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol*. 2015 Dec;58:234-7.
37. Soleymani S, Bahramsoltani R, Rahimi R, Abdollahi M. Clinical risks of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) co-administration. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2017 Oct;13(10):1047-62.

Herbal medicinal products in the treatment of depression

Silvana Petrović

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacognosy,
Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade

Summary

For dry hydroalcoholic extracts of St. John's wort herb, *Hyperici herba* (*Hypericum perforatum*, Hypericaceae), it was demonstrated in clinical trials that in the treatment of mild to moderate (but not severe) major depression, they are more effective than placebo, and as effective as some standard antidepressants. These extracts represent complex mixtures of structurally diverse constituents with various mechanisms of action. The quantity of active components can vary among different extracts. The Committee on Herbal Medicinal Products of the European Medicines Agency (EMA/HMPC) published monograph on St. John's wort herb, *Hyperici herba*, according to which these extracts are the components of herbal medicinal products with well-established medicinal use of the active substance, intended for the treatment of mild to moderate depressive episodes and for the short term treatment of symptoms in mild depressive disorders. These herbal drugs are characterized by good tolerability. Compared to synthetic antidepressants, they cause less undesirable effects. However, they exhibit interactions with the large number of drugs, due to the induction of the isoenzymes of cytochrome P450 system (CYP, primarily CYP3A4) and P-glycoprotein, as well as the potentiation of serotonergic effects. Because of mentioned interactions, for these herbal drugs appropriate contraindications, special warnings and precautions for use were established.

Keywords: St. John's wort herb - *Hyperici herba*, herbal drugs for the treatment of depression, quality, efficacy and mechanisms of action, safety.

Savremeni trendovi u formulaciji i primeni lekova u terapiji depresije kod dece i odraslih

Jelena Đuriš*, Sandra Cvijić, Ivana Aleksić

Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet, Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

*Jelena Đuriš Tel: +381113951363, Fax: +381113972840
E-mail adresa: jelena.djuris@pharmacy.bg.ac.rs

Kratak sadržaj

Depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji i neretko zahteva dugotrajnu primenu lekova iz grupe antidepresiva. Razvojem preparata sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance omogućeno je smanjenje neželjenih efekata i poboljšanje adherence, a samim tim i poboljšanje terapijskih ishoda. Modifikacija oslobađanja podrazumeva odloženo i/ili produženo oslobađanje antidepresiva. Za terapiju određene grupe pacijenata sa otežanim gutanjem od velikog značaja je i sve veći broj registrovanih preparata u obliku oralno-disperzibilnih tableta. Farmakoterapija depresije kod dece predstavlja veliki izazov zbog nedostatka podataka o efikasnosti i bezbednosti. Takođe, na tržištu Republike Srbije nisu registrovani preparati sa antidepresivima u farmaceutskim oblicima prilagođenim pedijatrijskom uzrastu. Zbog toga je veoma značajno razmotriti rizike povezane sa primenom konvencionalnih farmaceutskih oblika antidepresiva (tablete, tvrde kapsule) kod dece. Savremeni farmaceutski oblici podrazumevaju razvoj nosača za ciljanu isporuku antidepresiva u centralni nervni sistem. Naročito se ističe intranazalni put primene jer omogućava isporuku lekovitih supstanci putem olfaktornog i trigeminalnog nerva. I drugi transmukozni putevi primene, poput bukalnog ili sublingvalnog, omogućavaju unapređenje terapijskih ishoda jer se, u odnosu na peroralni put primene, zaobilazi intenzivan metabolizam lekovitih supstanci i izbegavaju neželjeni gastrointestinalni efekti.

Ključne reči: antidepresivi, preparati sa modifikovanim oslobađanjem, savremeni farmaceutski oblici, farmakoterapija depresije kod dece

Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije od depresije boluje više od 300 miliona ljudi na svetu i ona predstavlja vodeći uzrok radne onesposobljenosti [1]. Depresija je najčešći mentalni poremećaj u opštoj populaciji i, u najvećem broju slučajeva, bolest je rekurentna ili ima hroničan tok. Takođe, pacijenti oboleli od depresije imaju značajno narušen kvalitet života i neretko se depresije završavaju suicidom [2]. Lečenje depresije podrazumeva psihoterapiju i primenu antidepresiva. Prve efekte antidepresiva moguće je očekivati nakon 2-3 nedelje primene [2].

Lekovi u terapiji depresije

Prema preporukama Nacionalnog vodiča dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije [2] za većinu pacijenata sa depresivnim poremećajima kao lekovi prvog izbora navode se selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (engl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (engl. *selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI), inhibitori ponovnog preuzimanja dopamina i noradrenalina (engl. *norepinephrine-dopamine reuptake inhibitors*, NDRI) i selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja noradrenalina i serotonina (engl. *noradrenergic and specific serotonergic antidepressants*, NaSSA). Zbog izraženog profila neželjenih efekata, i opasnosti prilikom predoziranja, kao lekovi drugog izbora navode se triciklični antidepresivi (engl. *tricyclic antidepressants*, TCA) a kao lekovi trećeg izbora inhibitori enzima monoamino oksidaze (engl. *monoamine oxidase inhibitors*, MAO). Na tržištu Republike Srbije su registrovani preparati antidepresiva iz svih pomenutih grupa, pri čemu su gotovo svi namenjeni za oralnu primenu. U najvećoj meri su zastupljeni konvencionalni farmaceutski oblici sa trenutnim oslobađanjem kao što su: neobložene i obložene tablete, kao i tvrde kapsule. Izuzetak predstavlja jedan preparat koji je namenjen za parenteralnu primenu, Anafranil® rastvor za injekciju sa klomipraminom kao aktivnom supstancom (Novartis Farma S.p.A., Italija).

Mnogi pacijenti zahtevaju dugoročnu terapiju antidepresivima, što može predstavljati izazov zbog velike verovatnoće da se neće pridržavati terapijskog režima. Pokazano je da usled karakteristika bolesti poput kognitivnih disfunkcija, načina lečenja, kompleksnog terapijskog režima ili neželjenih efekata lekova prilikom dugotrajne terapije depresije može doći do značajnog izostanka komplijanse, čak i do 50% [3]. Izostanak komplijanse je vodeći uzročnik suboptimalnih terapijskih ishoda, a pretpostavlja se da su najčešći razlozi za prekid terapije antidepresivima neželjeni efekti lekova, naročito mučnina, odložen početak delovanja kao i kompleksno doziranje koje neretko podrazumeva potrebu za titracijom doze [3]. Odabirom optimalnog farmaceutskog oblika može da se unapredi isporuka lekovite supstance, obezbedi efikasnost terapijskog efekta, smanje neželjeni efekti i poboljša komplijansa.

Formulacija preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva

Zbog navedenih nedostataka antidepresiva u obliku konvencionalnih preparata sa trenutnim oslobađanjem lekovite supstance, prepoznat je značaj formulacije preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva. Kao osnovna prednost preparata sa modifikovanim oslobađanjem prepoznaje se mogućnost poboljšanja adherence (zbog smanjene učestalosti primene leka, takođe poboljšava se i podnošljivost jer se smanjuje fluktuacija u nivoima leka u plazmi) i smanjenja rizika od neželjenih efekata [4]. Ovo je naročito značajno jer je zabeleženo da prilikom primene antidepresiva u proseku 63% pacijenata doživi barem jedan neželjeni efekat [5]. Pokazano je da je mučnina, kao jedan od najčešćih neželjenih efekata, bila značajno manje izražena prilikom primene preparata sa modifikovanim u odnosu na preparate sa trenutnim oslobađanjem paroksetina [6]. Takođe, adherence prilikom primene preparata sa modifikovanim oslobađanjem fluoksetina (preparat se primenjuje jednom nedeljno) se značajno poboljšala u odnosu na svakodnevnu primenu preparata sa trenutnim oslobađanjem [4]. Sa druge strane, neka istraživanja su pokazala da nema značajne razlike u pogledu efikasnosti između preparata sa trenutnim i modifikovanim oslobađanjem antidepresiva. Tako je, na primer, pokazano da su preparati sa trenutnim, usporenim i produženim oslobađanjem bupropiona biološki ekvivalentni [7].

Gastrointestinalni neželjeni efekti antidepresiva mogu biti izbegnuti formulacijom preparata sa odloženim oslobađanjem lekovite supstance. Tako je prvi preparat sa kontrolisanim (odloženim i produženim) oslobađanjem paroksetina, razvijen u cilju smanjenja gastrointestinalnih neželjenih efekata i formulisan kao film tableta. Enterosolventni film omogućava da se paroksetin oslobađa tek kada preparat prođe želudac, pri čemu je oslobađanje lekovite supstance produženo na 4-5 časova [3]. Produženo oslobađanje lekovite supstance takođe značajno doprinosi unapređenju terapijskog ishoda zbog smanjene učestalosti doziranja. Prvi selektivni inhibitor preuzimanja serotonina (SSRI) koji je bio dostupan za lečenje depresije, fluoksetin, je zahvaljujući dugačkom poluvremenu eliminacije (fluoksetina i njegovog metabolita) formulisan u obliku preparata za primenu jednom nedeljno (sadržaj fluoksetina u preparatu je 90 mg). Formulacija preparata je podrazumevala punjenje tvrdih kapsula obloženim peletama. Oblaganjem peleta se omogućava da, pored produženog, oslobađanje lekovite supstance bude i odloženo do dela gastrointestinalnog trakta u kome je pH vrednost 5,5. Literaturni podaci [8] ukazuju na to da se prelaskom sa svakodnevne primene leka na uzimanje leka jednom nedeljno (upoređivan je preparat sa trenutnim oslobađanjem i preparat sa kombinovanim odloženim i produženim oslobađanjem fluoksetina), komplijansa značajno poboljšava. Odnosno, kada je korišćen preparat sa modifikovanim oslobađanjem lekovite supstance komplijansa se nije smanjivala tokom terapije, dok se komplijansa prilikom svakodnevnog uzimanja

leka postepeno smanjuje. Pacijenti su izjavili da smanjena učestalost primene leka doprinosi osećaju uspešnosti terapije [3].

Poređenjem preparata sa produženim oslobađanjem i preparata sa trenutnim oslobađanjem venlafaksina je ukazano na značajno unapređenje terapijskih ishoda. Nakon 8 nedelja terapije za preparat sa produženim oslobađanjem je, na osnovu *Montgomery-Åsberg Rating*, *Clinical Global Impressions Severity* i Hamiltonove skale [9], pokazano da je značajno efikasniji od preparata sa trenutnim oslobađanjem. Pored toga, mučnina kao neželjeni efekat je bila značajno manje prisutna prilikom primene preparata sa produženim oslobađanjem, dok je udeo ostalih neželjenih efekata bio sličan kod oba preparata [3].

Na tržištu Republike Srbije registrovani su preparati sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva u obliku gastrozistentnih kapsula, kapsula sa produženim i modifikovanim oslobađanjem, kao i tableta sa produženim i modifikovanim oslobađanjem. Registrovani preparati prikazani su u Tabeli I.

Preparati duloksetina registrovani na tržištu Republike Srbije su tipa gastrozistentnih tvrdih kapsula (Tabela I). U cilju zaštite aktivne supstance od hidrolize u kiseloj sredini, u pomenutim preparatima pelete su obložene gastrozistentnom oblogom. Tačnije, prvo je na pelete nanet sloj duloksetin-hidrohlorida, potom zaštitni sloj, pa enterosolventni sloj obloge [10]. Kapsule sa produženim oslobađanjem venlafaksina sadrže pelete (Vienegs[®]) odnosno tablete (Venlax[®]) koje sporo oslobađaju lekovitu supstancu.

Tablete sa produženim oslobađanjem trazodona (Trittico[®] retard) su razvijene kao relativno jednostavna formulacija u obliku lipidnih matriks tableta karakterističnog geometrijskog oblika sa utisnutim podeonim linijama koje omogućavaju prilagođavanje doze. Od pomoćnih supstanci sadrže karnauba vosak, magnezijum-stearat, povidon i saharozu. Sa druge strane, tablete sa modifikovanim (Wellbutrin[®] XR) odnosno produženim (Zyban[®]) oslobađanjem bupropiona su formulisane tako da ne smeju da se dele, žvaću ili mrve jer bi to moglo dovesti do neželjenih dejstava, uključujući i epileptične napade [11, 12]. Jezgra Wellbutrin[®] XR tableta su obložena sa dva filma, pri čemu prvi film sadrži etilcelulozu, nerastvorni polimer koji usporava difuziju lekovite supstance iz jezgra, dok se u drugom filmu, koji se nalazi na samoj površini tablete, nalazi kopolimer metakrilne kiseline i etil-akrilata (Eudragit[®] L30 D-55) koji omogućava gastrozistentnost [11]. Kako bi se postigao ciljani profil oslobađanja lekovite supstance ove tablete ne smeju da se lome jer bi se tako narušio integritet funkcionalnih filmova. Neka istraživanja ukazuju na izostanak bioekvivalentnosti preparata sa modifikovanim oslobađanjem bupropiona u slučajevima kada je njihov razvoj zasnovan na različitim tehnologijama [13].

Tabela I Preparati sa modifikovanim oslobađanjem za terapiju depresije registrovani na tržištu Republike Srbije [42].

Table I Modified-release products for the treatment of depression registered on the Republic of Serbia market [42].

Aktivna supstanca (jačina)	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač	Napomena
Duloksetin (30/60 mg)	Gastrorezistentne kapsule, tvrde	Cymbalta [®] , Lilly, S.A.; Duloksetin Teva, Pliva Hrvatska; Roxanri [®] , Alvogen Pharma d.o.o.; Taita [®] , Hemofarm AD	-
Venlafaksin (37,5/75/150 mg)	Kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde	Alventa [®] Krka, tovarna zdravil, d.d. Zanfexa [®] XR, Alkaloid AD Skopje	Kapsule treba progutati cele sa tečnošću i ne smeju se deliti, mrviti, žvakati, niti rastvarati.
Venlafaksin (75/150 mg)		Efectin [®] ER, Pfizer Ireland Pharmaceuticals	Kapsulu treba progutati celu, sa tečnošću. Kapsule se ne smeju deliti, lomiti, žvakati, niti rastvarati. Kapsule sadrže <u>pelete</u> koje sporo oslobađaju aktivnu supstancu u digestivni trakt. Nerastvorljivi deo ovih peleta se izlučuje fecesom i može se videti u fecesu.
Venlafaksin (37,5/75/150 mg)	Kapsule sa produženim oslobađanjem, tvrde	Vienegs [®] , EGIS Pharmaceuticals PLC; Venlax [®] Galenika AD	Kapsulu treba progutati celu sa tečnošću. Ne treba je deliti, lomiti, žvakati ili rastvarati u vodi. Kapsule sadrže pelete (Vienegs [®])/ tablete (Venlax [®]) koje sporo oslobađaju aktivnu supstancu u digestivni trakt. Nerastvorljivi deo ovih peleta se izlučuje fecesom i može se videti u fecesu.
Venlafaksin (75/150 mg)	Kapsule sa modifikovanim oslobađanjem, tvrde	Tudor [®] , Pharmathen S.A., Pharmathen International	Kapsulu treba progutati celu sa tečnošću. Kapsulu ne treba deliti, lomiti ili rastvarati u vodi.
Trazodon-hidrohlrid (75/150 mg)	Tablete sa produženim oslobađanjem	Trittico [®] retard, Aziende Chimiche Riunite Angelini Francesco	Tablete se mogu podeliti na tri dela, što omogućava postepeno povećanje doze, zavisno od stanja bolesti, telesne mase, godina i opšteg zdravstvenog stanja.

Aktivna supstanca (jačina)	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač	Napomena
Bupropion-hidrohlid (150/300 mg)	Tablete sa modifikovanim oslobađanjem	Wellbutrin® XR, Aspen Bad Oldesloe GmbH	Tabletu bi trebalo progutati u celini. Tablete ne bi trebalo deliti, mrviti ili žvakati, jer navedeno može dovesti do povećanja rizika od nastanka neželjenih dejstava, uključujući konvulzije.
Bupropion-hidrohlid (150 mg)	Tablete sa produženim oslobađanjem	Zyban®, GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A	Tabletu leka treba progutati celu. Tablete ne treba seći, mrviti ili žvakati, jer navedeno može dovesti do povećanja rizika od nastanka neželjenih dejstava, uključujući epileptične napade.

Formulacija oralno-disperzibilnih tableta sa antidepressivima

Na domaćem tržištu je dostupno i nekoliko preparata tipa oralno-disperzibilnih tableta. Ova vrsta tableta je posebno pogodna kod pacijenata koji imaju teškoće sa gutanjem konvencionalnih tableta ili u situacijama kada nije dostupna tečnost, s obzirom da se u prisustvu pljuvačne tečnosti veoma brzo raspadaju/rastvaraju. Pregled preparata tipa oralno-disperzibilnih tableta registrovanih na domaćem tržištu, koji se koriste u terapiji depresivnih poremećaja, je dat u Tabeli II. Brzina oslobađanja lekovitih supstanci iz navedenih preparata je trenutna. Važno je napomenuti da su neke od oralno-disperzibilnih tableta krhke što zahteva poseban oprez prilikom rukovanja.

Mirtazapin (noradrenergički i specifični serotonergički antidepressiv) je prvi antidepressiv formulisan u obliku oralno-disperzibilnih tableta. Oralno-disperzibilne tablete mirtazapina formulisane primenom SolTab® tehnologije se raspadaju u ustima za 40 sekundi, pri čemu se oslobađaju sitne obložene pelete koje sadrže lekovitu supstancu [3].

Na primeru venlafaksin-hidrohlidra pokazano je da je antidepressive moguće formulisati i u obliku višeslojnih tableta od kojih jedan sloj sadrži dozu koja se trenutno oslobađa, dok se lekovita supstanca iz drugog sloja postepeno oslobađa, što može da obezbedi pogodniji farmakokinetički profil u odnosu na konvencionalne preparate [14].

Tabela II Preparati tipa oralno-disperzibilnih tableta za terapiju depresije registrovani na tržištu Republike Srbije [42].

Table II Orally disintegrating tablets for the treatment of depression registered on the Republic of Serbia market [42].

Aktivna supstanca (jačina)	Farmaceutski oblik	Naziv leka i proizvođač	Napomena
Escitalopram 5/10/15/20 mg 5/10 mg	Oralno-disperzibilne tablete	Elicea® Q-Tab® Genepharm sa Krka, tovarna zdravil, d.d	Oralno-disperzibilnu tabletu treba staviti u usta, gde će se ona veoma brzo rastvoriti i može se lako progutati, bez vode. Pošto je tableta krhka, treba je pažljivo izvući iz blistera. Tablete nemaju podeonu crtu i ne mogu se deliti u jednake doze.
		Lata® D Hemofarm AD	Tabletu treba postaviti na jezik, gde se vrlo brzo dezintegriše i može biti progutana bez vode. Oralno-disperzibilna tableta je krhka i treba pažljivo postupati sa njom.
Mirtazapin 15/30/45 mg		Mirzaten® Q-Tab® Krka, tovarna zdravil, d.d	Oralno-disperzibilne tablete treba staviti na jezik, gde se one veoma brzo rastvaraju. Rastvorena tableta se može progutati sa vodom ili bez nje.

Farmaceutski oblici lekova za terapiju depresije kod dece

Farmakoterapija različitih oblika depresije kod dece predstavlja poseban izazov, iz više razloga. Pre svega, samo određeni lekovi iz grupe antidepresiva su odobreni za primenu kod dece, što zavisi od indikacije, uzrasta i drugih faktora. Takođe, mnogi lekovi nisu dostupni u odgovarajućem farmaceutskom obliku i/ili jačini za pedijatrijski uzrast. Dodatni problem predstavlja podešavanje doze antidepresiva kod dece jer zahteva poseban, personalizovani pristup terapiji. Za terapiju depresije kod dece odobreni su samo neki lekovi, pri čemu se liste ovih lekova, kao i naznačeni uzrast dece koja mogu da primaju datu terapiju, razlikuju u zavisnosti od izvora podataka [15]. Propisi različitih zemalja, odnosno regulatornih tela, drugačije navode granice za starosne grupe pedijatrijskih pacijenata što je dovelo do značajne nekonzistentnosti ovih podataka. Najšire prihvaćen sistem kategorisanja dece po starosnim grupama se navodi u ICH smernici E11 „Kliničko ispitivanje lekova u pedijatrijskoj populaciji” [16], koji je prihvaćen i od strane našeg nacionalnog „Pravilnika o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i načina sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva” [17].

Evropska agencija za lekove je izdala vodič [18] koji sadrži listu odobrenih antidepresiva za primenu kod dece kao i preporuke po pitanju doza i preporučenog režima doziranja. Pored toga, navode se i informacije o dostupnim farmaceutskim

oblicima lekova iz grupe antidepresiva za pedijatrijsku populaciju, ali i prepoznaju nedostaci po pitanju dostupnosti podataka o efikasnosti i/ili bezbednosti lekova za određene pedijatrijske starosne grupe, kao i odgovarajućih farmaceutskih oblika lekova za svaki uzrast. Ističe se potreba za razvojem lekova prilagođenih uzrastu (engl. *age-appropriate formulation*), što može da podrazumeva odgovarajući farmaceutski oblik leka ili prihvatljiv sastav formulacije (npr. preparati koji ne sadrže etanol kao pomoćnu supstancu). Evropska agencija za lekove je izdala i smernice za odabir odgovarajućeg farmaceutskog oblika leka u zavisnosti od uzrasta deteta [19]. Nacionalni vodič za dobru praksu u terapiji depresije [2] takođe daje smernice po pitanju odabira lekovitih supstanci i režima doziranja antidepresiva kod dece ali ne navodi koji su dostupni, kao ni preporučeni, farmaceutski oblici antidepresiva prilagođeni uzrastu pedijatrijskih pacijenata.

Lekovi prilagođeni pedijatrijskom uzrastu treba da budu prihvatljivi od strane pacijenta, u pogledu načina primene, organoleptičkih svojstava (izgleda, boje, ukusa) i količine leka koju pacijent može da uzme. Lek treba da bude dovoljno jednostavan za primenu od strane roditelja ili medicinskog osoblja i, ukoliko je moguće, spreman za upotrebu bez prethodne pripreme (npr. rekonstitucije). Kao što je već navedeno, na tržištu Republike Srbije su registrovani čvrsti farmaceutski oblici za (per)oralnu primenu, u obliku tableta i kapsula, što može da predstavlja veliki izazov za terapiju depresije kod dece. Na inostranom tržištu su dostupni različiti tečni oblici (rastvori ili suspenzije za oralnu ili sublingvalnu primenu; tečni preparati koji se doziraju na kapi), navedeni u Tabeli III. Nijedan od preparata navedenih u Tabeli III nije registrovan u Republici Srbiji.

Kao što je pomenuto, mnogi lekovi nisu dostupni u odgovarajućem farmaceutskom obliku i/ili jačini za pedijatrijski uzrast pa su lekari često primorani da ih propisuju na način koji nije predviđen Sažetkom karakteristika leka, odnosno pristupaju tzv. neodobroj (engl. *off-label*) upotrebi leka. Neodobrena upotreba leka nosi sa sobom brojne rizike. Takođe, farmaceuti, medicinsko osoblje i roditelji različitim postupcima prilagođavaju deci lekove registrovane za odrasle tako što dele ili usitnjavaju tablete, primenjuju deo sadržaja nakon otvaranja kapsula, mešaju usitnjene tablete ili sadržaj kapsule sa hranom. Pored toga, ponekad se lekovi namenjeni za parenteralnu primenu kod odraslih primenjuju (per)oralnim putem kod dece ili se čvrsti farmaceutski oblici disperguju u neodgovarajućim tečnim vehikulumima. Neplanirane modifikacije preparata predstavljaju veliki problem u terapiji ove osetljive grupe pacijenata jer mogu dovesti do nepreciznosti u doziranju, što kao rezultat može imati povećanje rizika od pojave neželjenih efekata ili do izostanka efekta leka. Značajno je napomenuti i da se modifikacijom gotovog leka pre primene često narušava njegova stabilnost, što opet vodi do problema neodgovarajuće efikasnosti ili neprihvatljivosti leka (poput neprihvatljivog ukusa, boje ili mirisa) [20-22].

Tabela III Preparati antidepresiva formulisani u tečnom obliku za (per)oralnu primenu**Table III** Antidepressant liquid formulations for (per)oral use

Triciklični antidepresivi	
Amitriptilin	Oralni rastvor (25 mg/5 ml, 50 mg/5 ml)
Imipramin	Oralni rastvor (25 mg/5 ml)
Lofepramin	Oralna suspenzija (70 mg/5 ml)
Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI)	
Citalopram	Oralni rastvor (10 mg/5 ml); oralne kapi (40 mg/ml)
Fluoksetin	Oralni rastvor (20 mg/5 ml)
Paroksetin	Oralna suspenzija (10 mg/5 ml)
Inhibitori antagonista ponovnog preuzimanja serotonina (SARI)	
Mirtazapin	Oralni rastvor (5 mg/ml)
Trazodon	Oralni rastvor (50 mg/5 ml)

Alternativni putevi primene antidepresiva i savremeni farmaceutski oblici lekova za terapiju depresije

Antidepresive je moguće formulisati i u farmaceutskim oblicima koji se ne primenjuju uobičajenim (per)oralnim putem, jer se na taj način može obezbediti ciljana isporuka lekovitih supstanci, ali i olakšati primena lekova kod pacijenata sa otežanim gutanjem [23]. Takođe, alternativni putevi primene mogu da obezbede veću stabilnost leka ili smanje učestalost neželjenih reakcija.

Terapijska efikasnost antidepresiva je često kompromitovana činjenicom da ove lekovite supstance ne mogu da dospeju do ciljanog mesta delovanja ukoliko se primenjuju u konvencionalnim farmaceutskim oblicima za peroralnu primenu (tablete ili kapsule) [24]. Iz tog razloga se sve više razvijaju farmaceutski oblici/nosači koji omogućavaju ciljanu isporuku antidepresiva u centralni nervni sistem. U zavisnosti od farmakokinetičkih i fizičko-hemijskih osobina lekovitih supstanci, moguće je razmatrati i primenu odabranih antipresiva alternativnim putevima kao što su inhalacioni, intranazalni, bukalni, sublingvalni, transdermalni ili rektalni [23]. Važno je napomenuti da su svi navedeni alternativni putevi isporuke antidepresiva transmukozni (izuzev transdermalnog) i da omogućavaju samoprimeru farmaceutskih preparata [25]. Pored navedenih prednosti, postoje i određena ograničenja vezana za alternativne puteve primene antidepresiva, kao što je potreba za posebnim uputstvima i obukom pacijenata

za uspešnu primenu ovakvih farmaceutskih oblika lekova, naročito u slučaju preparata za inhalacioni i intranazalni put primene. Pored toga, razvoj ovakvih farmaceutskih oblika zahteva pažljiv dizajn primarnog pakovanja koji obezbeđuje precizno doziranje preparata. Evropska agencija za lekove je izdala smernicu sa preporukama za razvoj farmaceutskih oblika za inhalacioni i nazalni put primene [26], gde se može naći više informacija o značajnim karakteristikama formulacija i primarnog pakovanja. Preporuke za formulaciju preparata za alternativne puteve isporuke antidepresiva, na osnovu fizičko-hemijskih osobina lekovitih supstanci i farmaceutsko-tehnoloških karakteristika odabranih preparata, navedene su u Tabeli IV.

Tabela IV Preporuke za formulaciju antidepresiva u obliku preparata za alternativne puteve primene [23].

Table IV Recommendations for antidepressant formulations in dosage forms for alternative application routes [23].

Put primene (isporuke)	Lekovite supstance - kandidati
sublingvalni	amitriptilin, bupropion, citalopram, desvenlafaksin, doksepin, escitalopram, fluvoksamin, mirtazapin, paroksetin, selegilin, trazodon, venlafaksin
transdermalni	bupropion, mirtazapin, selegilin, trazodon, vilazodon
nazalni	citalopram, desvenlafaksin, doksepin, escitalopram, fluvoksamin, mirtazapin, paroksetin, selegilin, tranilcipromin, trazodon, venlafaksin
inhalacioni	fenelzin, tranilcipromin

Apsorpcijom preko nazalne slukože zaobilazi se gastrointestinalni trakt i omogućava se isporuka lekovitih supstanci u centralni nervni sistem preko olfaktornog i trigeminalnog nerva [23]. Preparati za intranazalnu primenu antidepresiva se formulišu u obliku kapi ili sprejeva za nos. Mukoadhezivne hitozan-PLGA (engl. *poly(lactic-co-glycolic acid)*, PLGA) nanočestice su formulisane sa ciljem inkapsulacije desvenlafaksina [24]. Pokazano je da se intranazalnom primenom optimalne formulacije značajno smanjuju simptomi depresije i povećavaju nivoi monoamina u mozgu [24]. Pandey i sar. [27] su razvili nanoemulziju (u/v tipa) za ciljanu isporuku paroksetina preko olfaktornog nerva. S obzirom da paroksetin podleže intenzivnom metabolizmu prvog prolaza ima ograničenu bioraspodivnost (manju od 50%). Pokazano je da dolazi do višestrukog povećanja permeabilnosti paroksetina ukoliko se primeni u obliku kapi za nos, tipa nanoemulzije, u poređenju sa suspenzijom primenjenom peroralnim putem. Sa druge strane, Ferrés-Coy i sar. [28] su razvili nosač za intranazalnu primenu

sertralina konjugovanog sa siRNK i ukazali na mogućnost ciljane isporuke antidepresiva nakon primene preparata u obliku kapi za nos i resorpcije preko visokopermeabilnog olfaktornog epitela. U literaturi [29] je opisano i značajno poboljšanje u brzini nastanka i dužini trajanja antidepresivnog efekta nakon intranazalne primene esketamina, kod pacijenata kod kojih izostaje očekivani terapijski odgovor nakon oralne primene konvencionalnih antidepresiva. Pored toga, ukazano je i na značaj mogućnosti poboljšanja bioraspodivnosti ketamina nakon transmukozne primene (sublingvalne ili transbukalne) u odnosu na peroralnu primenu [30]. U navedenoj studiji [30] male zapremine oralnih rastvora ketamina primenjivane su u obliku kapi na oralnu mukozu (sublingvalno ili bukalno). Ovi rezultati su smernica za dalji razvoj nosača za alternativne puteve primene ovih lekovitih supstanci.

Bukalna primena je značajna alternativa za transdermalnu isporuku selegilina. Ispitivani su podnošljivost leka i stepen inhibicije monoaminoksidaze A (MAO-A) nakon primene selegilina u obliku oralno-disperzibilnih tableta registrovanih za lečenje Parkinsonove bolesti. Pacijentima je sugerisano da oralno-disperzibilne tablete zadrže na jeziku i da izbegavaju gutanje da bi se povećao stepen bukalne apsorpcije. Pokazano je da je MAO-A inhibicija slična onoj koja je postignuta sa transdermalnim sistemom isporuke selegilina [31]. Kod pacijenata obolelih od Parkinsonove bolesti često se javljaju i simptomi depresije. Zbog problema sa gutanjem, za ovu populaciju pacijenata je veoma značajan razvoj preparata za alternativne puteve primene, pre svega za intraoralnu primenu. Tako je opisan bukalni mukoadhezivni sistem za isporuku doksepina, zasnovan na primeni pektina modifikovanog L-cisteinom [32]. Formulisan je i oralno-disperzibilni film za oralnu isporuku mirtazapina [33]. Mundhe i sar. [34] su razvili bukalne adhezivne filmove za isporuku venlafaksina, korišćenjem hidroksipropilmetilceluloze, pektina i polivinilpirolidona.

Fluoksetin je primenjivan sublingvalno kod dva pacijenta koja zbog gastrointestinalnih komplikacija nisu mogla da primenjuju peroralnu terapiju antidepresivima. Pacijentima je fluoksetin primenjivan sublingvalno u obliku rastvora (putem kapi). Iako primena većih količina (zapremina) tečnosti ovim putem može biti otežana, ukazano je na značaj ovog puta primene zbog izbegavanja komplikacija u GIT-u [35].

Jedini registrovan preparat za lečenje depresije u obliku transdermalnog flastera je Emsam[®] koji sadrži selegilin (ovaj preparat nije registrovan na teritoriji Republike Srbije). Transdermalni flaster selegilina se primenjuje jednom dnevno u terapiji velikog depresivnog poremećaja (engl. *major depressive disorder*). Selegilin, neselektivni MAO inhibitor, je formulisan u obliku preparata za transdermalnu isporuku, da bi se izbegla direktna interakcija leka sa gastrointestinalnim traktom [3], čime se povećava bezbednost jer se smanjuju interakcije koje su posledica inhibicije MAO enzima [36].

Duloksetin-hidrohlorid je, primenom hidroksipropilmetilceluloze (HPMC), formulisan za kontrolisanu isporuku u obliku transdermalnog flastera [37].

U literaturi je opisana i primena amitriptilina u obliku supozitorija, pri čemu je došlo do značajnog smanjenja neželjenih efekata leka poput nesanice, mioklonije, anksioznosti, mučnine, povraćanja i disforije [38]. Takođe, ova studija je pokazala da je bioraspoloživost fluoksetina nakon rektalne primene u obliku kapsula 15% (u odnosu na 60–80% nakon oralne primene), kao i da je većina pacijenata dobro podnela rektalnu primenu preparata [39].

Ograničena rastvorljivost i posledična niska bioraspoloživost određenih lekova iz grupe antidepresiva može biti prevaziđena na različite načine. Tako je razvijen nano-samoemulgujući sistem sertralina, i preveden u čvrstu formu postupkom sušenja raspršivanjem [40]. Pokazano je višestruko povećanje u količini apsorbovanog sertralina nakon primene nano-samoemulgujućeg čvrstog sistema u odnosu na konvencionalnu suspenziju sertralina. Diniz i sar. [41] su detaljno prikazali mogućnost korišćenja ciklodekstrina za unapređenje terapijskih efekata i fizičko-hemijskih svojstava antidepresiva, kroz poboljšanje rastvorljivosti, stabilnosti i bioraspoloživosti. Dali su pregled više stotina patenata u kojima su antidepresivi kompleksirani sa ciklodekstrinima, za oralnu, transdermalnu rektalnu i intranazalnu primenu u različitim farmaceutskim oblicima.

Zaključak

Farmakoterapija depresije kod dece i odraslih nosi sa sobom brojne izazove. Razvojem preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva omogućeno je značajno poboljšanje adherence i smanjenje neželjenih efekata, a samim tim i unapređenje terapijskih ishoda. Važno je istaći da se kod nekih generičkih preparata sa modifikovanim oslobađanjem antidepresiva radi o specifičnim farmaceutskim oblicima, odnosno tehnologijama koje omogućavaju modifikovano oslobađanje lekovite supstance. Zbog toga je važno informisati pacijente o karakteristikama primene konkretnog preparata kao i (ne)dozvoljenim manipulacijama sa njim poput mogućnosti podele tableta, žvakanja ili mrvljenja sadržaja tvrdih kapsula. Izbor odgovarajućeg farmaceutskog oblika antidepresiva za terapijsku primenu kod dece je naročito otežan činjenicom da na tržištu Republike Srbije nisu registrovani preparati koji su prilagođeni pacijentima pedijatrijskog uzrasta. Savremeni farmaceutski oblici za terapiju depresije zasnivaju se na razvoju nosača za ciljanu isporuku antidepresiva u centralni nervni sistem, pa se tako naročito ističe intranazalna primena mikro- i nanočestica. Pored toga, prepoznat je i značaj drugih transmukoznih puteva primene, poput bukalnog i sublingvalnog, koji takođe mogu da doprinesu značajnom unapređenju terapijskih ishoda.

Literatura

1. World Health Organization. Depression Fact Sheet, 2017. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
2. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje depresije, 2012. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 21]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/downloads/2011/Decembar/Vodici/Vodic%20za%20dijagnostikovanje%20i%20lečenje%20depresije.pdf>
3. Keith S. Advances in psychotropic formulations. *Prog Neuro-Psychoph.* 2006;30:996-1008.
4. Nussbaumer B, Morgan LC, Reichenpfader U, Greenblatt A, Hansen RA, Van Noord M et al. Comparative Efficacy and Risk of Harms of Immediate versus Extended-Release Second-Generation Antidepressants: A Systematic Review with Network Meta-Analysis. *CNS Drugs.* 2014;28(8):699-712.
5. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, Thaler K, Lux L, Van Noord M, et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2011;155(11):772-85.
6. Cunningham LA. Once-daily venlafaxine extended release (XR) and venlafaxine immediate release (IR) in outpatients with major depression. Venlafaxine XR 208 Study Group. *Ann Clin Psychiatry.* 1997;9(3):157-64.
7. Jefferson JW, Pradko JF, Muir KT. Bupropion for Major Depressive Disorder: Pharmacokinetic and Formulation Considerations. *Clin Ther.* 2005;27(11):1685-95.
8. Calxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiat.* 2000;61(12):928-932.
9. Khan A, Khan SR, Shankles EB, Polissar NL. Relative sensitivity of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the Hamilton Depression rating scale and the Clinical Global Impressions rating scale in antidepressant clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol.* 2002;17(6):281-5.
10. Kovacevic J, Mladenovic A, Djuris J, Ibric S. Evaluation of powder, solution and suspension layering for the preparation of enteric coated pellets. *Eur J Pharm Sci.* 2016;85:84-93.
11. Sažetak karakteristika leka, Wellbutrin® XR. Agencija za lekove i medicinska sredstva, 2013. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 27]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-03553-13-001.pdf>
12. Sažetak karakteristika leka, Zyban®. Agencija za lekove i medicinska sredstva, 2017. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 27]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/pil/515-01-1964-11-001.pdf>
13. Food and Drug Administration. Update: Bupropion Hydrochloride Extended-Release 300 mg Bioequivalence Studies, 2013. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 15]. Available from: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm322161.htm>

14. Momin MM, Kane S, Abhang P. Formulation and evaluation of bilayer tablet for bimodal release of venlafaxine hydrochloride. *Front Pharmacol.* 2015;6:article 144.
15. Antidepressant Medications: Use in Pediatric Patients [Internet]. The Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS); 2013 August [cited 2018 January 13]. Available from: <https://www.cms.gov/Medicare-Medicaid-Coordination/Fraud-Prevention/Medicaid-Integrity-Education/Pharmacy-Education-Materials/Downloads/ad-pediatric-factsheet11-14.pdf>
16. ICH E11(R1) Guideline on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population [Internet]. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use; 2000 July [cited 2018 January 13]. Available from: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E11/Step4/E11_Guideline.pdf
17. Pravilnik o sadržaju zahteva, odnosno dokumentacije za odobrenje kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva, kao i način sprovođenja kliničkog ispitivanja leka i medicinskog sredstva [Internet]. "Službeni glasnik RS" br. 91/2013 [cited 2018 January 13]. Available from: <https://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/11/pravilnik-ki-91-2013.pdf>
18. Assessment of the paediatric needs: psychiatry. European Medicines Agency, 2007. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/10/WC500004046.pdf
19. Reflection paper: formulations of choice for the paediatric population. European Medicines Agency, 2006. [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 28]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/pages/includes/document/open_document.jsp?webContentId=WC500003782
20. Van Riet-Nales DA, Kozarewicz P, Aylward B, de Vries R, Egberts TC, Rademaker CM et al. Paediatric Drug Development and Formulation Design-a European Perspective. *AAPS PharmSciTech.* 2017;18:241-9.
21. Ivanovska V, Rademaker CMA, van Dijk L, Mantel-Teeuwisse AK. Pediatric Drug Formulations: A Review of Challenges and Progress. *Pediatrics.* 2016;134:361-72.
22. Richey RH, Shah UU, Peak M, Craig JV, Ford JL, Barker CE et al. Manipulation of drugs to achieve the required dose is intrinsic to paediatric practice but is not supported by guidelines or evidence. *BMC Pediatrics.* 2013;13:article 81.
23. Kaminsky BM, Bostwick JR, Guthrie SK. Alternate Routes of Administration of Antidepressants and Antipsychotic Medications. *Ann Pharmacother.* 2015;49(7):808-817.
24. Tong GF, Qin N, Sun LW. Development and evaluation of Desvenlafaxine loaded PLGA-chitosan nanoparticles for brain delivery. *Saudi Pharm J.* 2016;25(6):844-51.
25. Kaur P, Garg T, Rath G, Goyal AK. In situ nasal gel drug delivery: A novel approach for brain targeting through the mucosal membrane. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2016;44(4):1167-76.

26. Guideline on the pharmaceutical product quality of inhalation and nasal products. European Medicines Agency, 2006. [Internet] 2018 [cited 2018 Mar 6]. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003568.pdf
27. Pandey YR, Kumar S, Gupta BK, Ali J, Baboota S. Intranasal delivery of paroxetine nanoemulsion via the olfactory region for the management of depression: formulation, behavioural and biochemical estimation. *Nanotechnology*. 2015;27(2):025102.
28. Ferrés-Coy A, Santana N, Castañé A, Cortés R, Carmona MC, Toth M et al. Therapeutic antidepressant potential of a conjugated siRNA silencing the serotonin transporter after intranasal administration. *Mol Psychiatr*. 2016;21(3):328-38.
29. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatr*. In press;doi: 0.1001/jamapsychiatry.2017.3739.
30. Nguyen L, Marshalek PJ, Weaver CB, Cramer KJ, Pollard SE, Matsumoto RR. Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid-acting antidepressant: a retrospective chart review. *Neuropsych Dis Treat*. 2015;11:2667-73.
31. Fowler JS, Logan J, Volkow ND, et al. Evidence that formulations of the selective MAO-B inhibitor, selegiline, which bypass first-pass metabolism, also inhibit MAO-A in the human brain. *Neuropsychopharmacol*. 2015;40:650-7.
32. Laffleur F, Zilio M, Shuwisitkul D. Modified biomolecule as potential vehicle for buccal delivery of doxepin. *Ther Deliv*. 2016;7(10):683-9.
33. Nippani A, Vijendar C, Dindigala A, Kandhula AG, Chandra SK, Alabadri A. Preparation and In-Vitro Evaluation of Mirtazapine Oral Films. *Res Rev Pharm Pharm Sci*. 2016;5(1):96-103.
34. Mundhe AG, Khairnar GA, Sayyad SF. Formulation Development and Evaluation of Venlafaxine HCL Buccal Patch. *Adv Pharmacol Pharm*. 2014;2(2):13-7.
35. Pakyurek M, Pasol E. Sublingually administered fluoxetine for major depression in medically compromised patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156:1833-4.
36. Culpepper L, Kovalick LJ. A review on the literature on the selegiline transdermal system: an effective and well tolerated monoamine oxidase inhibitor for the treatment of depression. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008;10:25-30.
37. Singh A, Bali A. Formulation and characterization of transdermal patches for controlled delivery of duloxetine hydrochloride. *J Anal Sci Technol*. 2016;7:article 25.
38. Adams S. Amitriptyline suppositories. *N Engl J Med*. 1982;306:996.
39. Teter CJ, Phan KL, Cameron OG, Guthrie SK. Relative rectal bioavailability of fluoxetine in normal volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25:74-8.
40. Rahman MA, Mujahid M, Hussain A, Iqbal Z. Development and pharmacokinetic evaluation of spray-dried self-nanoemulsifying drug delivery system of sertraline. *J Pharm Invest*. 2017;47(4):325-33.

41. Diniz TC, Pinto TC, Menezes PD, Silva JC, Teles RB, Ximenes RC et al. Cyclodextrins improving the physicochemical and pharmacological properties of antidepressant drugs: a patent review. *Expert Opin Ther Pat.* 2018;28(1):81-92.
42. Nacionalni registar lekova – NRL 2017. Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) [Internet] 2017 [cited 2017 Dec 21]. Available from: http://www.alims.gov.rs/ciril/files/2017/04/NRL_2017_fin.pdf

Current trends in formulation and application of pharmaceutical preparations in therapy of depression in children and adults

Jelena Đuriš*, Sandra Cvijić, Ivana Aleksić

University of Belgrade – Faculty of Pharmacy, Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Depression is the most common mental disorder in the general population and often requires long-term administration of antidepressants. Development of the modified release antidepressant products has led to the lower incidence of the adverse effects and improvement in the adherence, and subsequently to better therapeutic outcomes. Modified release may involve delayed and/or prolonged release of antidepressants. There is an increasing number of marketed antidepressant products in the form of orally dispersible tablets, for the treatment of a particular group of patients with impaired swallowing. Pharmacotherapy of depression in children represents a great challenge due to insufficient data regarding efficacy and safety. Furthermore, in the market of Republic of Serbia, there are no antidepressant products in the age-appropriate dosage forms for pediatric patients. It is, therefore, of great importance to address the risks related to the application of the conventional dosage forms of marketed antidepressants (tablets, hard capsules) to children. Novel treatment options include development of carriers for targeted delivery of antidepressants in the central nervous system. Intranasal administration of antidepressants is particularly favored since it allows the delivery of active ingredients via olfactory and trigeminal nerves. Other transmucosal routes of administration, such as buccal or sublingual, can provide improved therapeutic outcomes, compared to the conventional oral administration, due to circumvention of the intense metabolism of the active ingredients and undesired gastrointestinal side effects.

Key words: antidepressants, modified release products, novel dosage forms, pharmacotherapy of depression in children
