

Farmaceutski vestnik

STROKOVNO GLASILO SLOVENSKE FARMACIJE • PHARMACEUTICAL JOURNAL OF SLOVENIA

Š T . 4 • O K T O B E R 2 0 0 6 • L E T N I K 5 7

Odgovorni urednik

Borut Štrukelj

Gostujoča urednika tematske priloge

Aleš Mrhar

Častni glavni urednik

Aleš Krbavčič

Glavna urednica

Andrijana Tivadar

Uredniški odbor

Tajda Gala Miharija

Stanko Gobec

Katja Gombač Aver

Iztok Grabnar

Janja Marc

Franc Vrečer

Izdajateljski svet

Stane Srčič

Mojca Kerec

Tatjana Kogovšek Vidmar

Mateja Malešič

Zofija Vitkovič

Anamarija Zega

Magda Zimic

Naslov uredništva / Adress of the Editorial Office:

Slovensko farmacevtsko društvo,

Dunajska 184a, 1000 Ljubljana, Telefon (01) 569 26 01

Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:

02010-0016686585.

Izhaja šestkrat letno.

Letna naročnina je 15.000 SIT, za člane SFD je vključena v članarino.

Za tuje naročnike 100 US\$.

Avtor fotografije na naslovnici, Samo Kreft

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM

Naklada: 3.000 izvodov

Tisk 4. številke Farmaceutskega vestnika je sofinancirala KEMOFARMACIJA.

Letnik 2006 sofinancira Javna agencija RS za raziskovalno dejavnost.

Farmaceutski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published quarterly by the Slovenian Pharmaceutical Society, Subscription rate in inland 15.000 SIT other countries US\$ 100.

Farmaceutski vestnik is regulary abstracted in: BIOLOGICAL ABSTRACTS, CHEMICAL ABSTRACTS, PHARMACEUTICAL ABSTRACTS, MEDICAL & AROMATIC PLANTS ABSTRACTS AND INBASE / Excerpta Medica

UVODNIK

Četrta številka Farmaceutskega vestnika je tematsko obarvana, namenjena prikazu sodobnih pristopov k prepoznavanju in zdravljenju depresivnih motenj. Znani psihiater Heinrich je v letošnji številki ugledne mednarodne znanstvene revije *Clinical Psychology Review* zapisal sledeče: depresija je ena izmed najkompleksnejših bolezenskih stanj, saj zajame tako telo, kot voljo, misli, dejanja in obnašanje posameznika. Strokovna javnost, pa tudi socialni partnerji in vladne službe v razvitem svetu s strahom spremljajo porast depresivnih stanj, ki preraščajo v pandemijo. Blagi znaki depresije zajamejo vsakega šestega posameznika, resna depresivna stanja pa izkazuje vsak 20 posameznik, pri čemer ženske obolevajo približno dvakrat pogosteje od moških. Najhuje pa je, da depresija lahko prizadane kogarkoli v kateremkoli času. Poleg zdravstvenih in etičnih težav, ki pri tej bolezni prizadanejo bolnika in njegove najbližje, je tu še izjemno velika ekonomska škoda, saj naj bi v Združenih Državah Amerike stroški zdravljenja in izpada produktivnosti šle v desetine milijard dolarjev letno. Tako Blanka Kores Plesničarjeva v uvodnem preglednem članku opisuje etiologijo, patofiziologijo, diagnostiko in epidemiologijo depresivnih motenj, temu sledi pregled sodobne farmakoterapije avtorjev Cvetke Bačar in Silva Kodra ter prikaz mehanizmov in kliničnega pomena interakcij med antidepresivi in ostalimi zdravili, ki ga je pripravil Robert Roškar. Bolj in bolj se zavedamo genotipskih in fenotipskih različnosti posameznikov, kar je vsebovano v članku Jureta Koprivška na temo depresij in posebnih populacijskih skupin. Ugotovljamo namreč, da so genotipske razlike posameznih populacijskih skupin osnova za potencialni razvoj bolezenskih stanj, ki pa jih »pridelamo« zaradi specifičnih fenotipskih situacij. Tematski sklop skleneta dva originalna znanstvena članka, v katerih prikazujeta Mitja Kos in Frederico Calado farmakoepidemiološke in farmakoekonomske vidike zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi. Ali lahko le okolje krivimo za tako znatno povečanje antidepresivnih motenj? Depresivnost je brez dvoma povezana z načinom življenja posameznika in skupine, a osnova je vendarle organska motnja. Od tega, ali se izrazi ali ne, pa je odvisna nadaljna pot razvoja tega bolezenskega stanja. Z vsakim novim bazičnim odkritjem o nastanku, razvoju in napredovanju depresivnih stanj smo bliže razumevanju in zdravljenju, zato verjameva, da bo tudi ta tematski sklop doprinesel kamenček v mozaiku strokovnih znanj iz področja zdravljenja depresivnih motenj. Še več, ponovno želimo pokazati, da so tudi tako zahtevna zdravstvena stanja obvladljiva le ob dobrem sodelovanju med medicinsko in farmacevtsko stroko in da bodo morali lekarniški farmacevti pri obravnavi bolnikov z depresijami prevzeti aktivnejšo vlogo, ne samo s svetovanjem ampak tudi z razvojem projektov farmacevtske skrbi za duševne bolnike.

prof. dr. Aleš Mrhar
Gostujoči urednik

prof. dr. Borut Štrukelj
Odgovorni urednik

Vsebina

Pregledni članki – Review articles

Mateja Novak Štagoj

Kvasovke – tovarne rekombinantnih proteinov
Yeasts – factories for recombinant proteins

235

Blanka Kores Plesničar

Epidemiologija, etiologija, patofiziologija in diagnostika depresivnih motenj
Epidemiology, etiology, clinical aspects and diagnosis of depression disorder

241

Cvetka Bačar, Silvo Koder

Farmakoterapija depresivnih motenj
Drug treatment options in depression

245

Robert Roškar

Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili
Interactions between drugs for treatment of depressive disorders and other drugs

251

Jure Koprivšek

Depresije in posebne populacijske skupine
Depression and distinct population groups

258

Originalni znanstveni članki – Scientific articles

Mitja Kos

Farmakoepidemiološki vidiki zdravljenja z antidepresivi med leti 1999 in 2005
Pharmacoepidemiologic perspective on treatment with antidepressants between 1999 and 2005

262

Mitja Kos, Frederico Calado

Pharmacoeconomic perspective on depressive disorder treatment with antidepressants
Farmakoekonomski vidiki zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi

268

Petra Slanc, Sanja Brus, Borut Štrukelj

Kvalitativna analiza rastlinskih vrst v zdravilnih čajnih mešanica na osnovi restriksijske analize ITS regij
Qualitative analysis of individual herbal drugs in tea mixtures using restriction analysis of ITS regions

274

Novice iz sveta farmacije

V ZDA nujna kontracepcija na voljo tudi brez recepta
Obetavni učinki manj znanih predstavnikov vitamina E

279

Iz društvenega življenja

Saša Baumgartner

Poročilo z 18. posvetovanja Tehnološke sekcije »Nove pomožne snovi in novosti pri njihovi uporabi«

281

Kvasovke - tovarne rekombinantnih proteinov

Yeasts - factories for recombinant proteins

Mateja Novak Štagoj, Marjetka Podobnik

Povzetek Kvasovka *Saccharomyces cerevisiae*, bolj poznana kot pekovska ali pivska kvasovka, že tisočletja igra pomembno vlogo pri pripravi hrane. Najbolje proučeni evkariontski mikroorganizem pa je zaradi svojih lastnosti tudi pomembno orodje za pridobivanje rekombinantnih proteinov. *S. cerevisiae* je primeren gostiteljski organizem za visoko produkcijo številnih proteinov: protiteles, hormonov, rastnih dejavnikov ter drugih farmacevtsko pomembnih makromolekul. Dobro poznavanje njene genetike in fiziologije omogoča uspešno načrtovanje vektorjev, post-translacijskih modifikacij in visoko-produkcijskih gostiteljskih sevov.

Ključne besede: ekspresijski sistemi, rekombinantni proteini, kvasovka *Saccharomyces cerevisiae*, promotorji GAL, glikoinženiring.

Abstract Yeast *Saccharomyces cerevisiae*, also known as a baker's or brewer's yeast, has played a considerable role in food production for several thousand years. The best characterized eukaryotic microorganism has several properties which have also established it as an important tool in expression of recombinant proteins. It is a suitable host organism for high level production of numerous proteins including hormones, growth factors, antibodies and other pharmaceutically important macromolecules. The well known genetics and physiology of yeast *S. cerevisiae* enable effective design of vectors, post-translational modifications and development of highly-productive host strains.

Key words: expression system, recombinant protein, yeast *Saccharomyces cerevisiae*, GAL promoters, glycoengineering

1 Uvod

Rekombinantna tehnologija DNA je v 70-letih postavila prelomnico v razvoju moderne biotehnologije. Naše poznavanje zgradbe in delovanja DNA je v zadnjih 100 letih napredovalo nekako po stopnjah, vendar pa so nekatera odkritja imela prav poseben vpliv na razvoj sodobne biotehnologije. Odkritje, da DNA prenaša genske informacije ter razvoj genskih metod za manipulacije *in vitro* so omogočili izolacijo tarčnega gena iz določenega genetskega vira, vstavitve v ustrezen ekspresijski vektor ter njegovo izražanje v primerem ekspresijskem sistemu, to je gostitelju, ki je namenjen biosintezi tarčnega proteina. Prvi rekombinantni protein, ki se je pred 25 leti pojavil na ameriškem tržišču, je bil inzulin, pridobljen v bakteriji *Escherichia coli* (1). Sledil je strm vzpon tovrstnih učinkovin v medicinski uporabi. Pripravki z rekombinantnimi učinkovinami so v preteklih letih tako predstavljali kar 10 % celotne svetovne prodaje farmacevtikov. Na tržišču je trenutno okrog 200 terapevtskih proteinov, v Evropski skupnosti jih je odobrenih okoli 90, dodatnih 500 pa jih je v fazi kliničnega preizkušanja (2).

2 Ekspresijski sistemi

Ekspresijski sistem oz. gostitelj heterologne DNA mora v kratkem času, s stabilnim produkcijskim procesom, ponovljivo proizvajati čim večje količine pravilno zvitega in aktivnega tarčnega proteina. Izbira ekspresijskega sistema je največkrat pogojena z značilnostmi in namenom uporabe rekombinantnega proteina (Preglednica 1). Pri biosintezi farmacevtskih proteinov sta predvsem pomembna

dejavnika, ki določata izbor ekspresijskega sistema, avtentičnost in varnost produkta, nasprotno pa je pri produkciji npr. industrijskih encimov pomembno, da rekombinantna tehnologija DNA omogoči hitro in ekonomično pridobivanje večjih količin zelenega produkta (3). Produkcija farmacevtsko pomembnih rekombinantnih proteinov je zaenkrat omejena na bakterijo *E. coli*, navadno kvasovko *S. cerevisiae*, in na sesalske celice, medtem ko tehnične encime biosintetizirajo v bakterijah, kvasovkah in filamentoznih glivah. Za produkcijo velikih količin proteinov v industrijskem merilu večinoma uporabljamo mikroorganizme, zaradi njihove lažje manipulacije *in vitro*, enostavnega gojenja in ekonomičnosti proizvodnje.

Pomanjkljivosti in omejitve opisanih organizmov (odsotnost posttranslacijske mašinerije, nezmožnost tvorbe disulfidnih vezi, nepravilna in prekomerna glikozilacija), so zahtevali razvoj še drugih ekspresijskih sistemov, primernejših za izražanje kompleksnejših proteinov humanega izvora, kot so: rastlinske celice, celice insektov in sesalske celice. Kot alternativa celičnim ekspresijskim sistemom se v zadnjem času uveljavljajo tudi brezcelični ekspresijski sistemi. Transkripcija in translacija matrične DNA poteka *in vitro* največkrat avtomatizirano, v reakcijski mešanici, ki vsebuje potrebne substrate (tRNA, aminokislino, ATP...) in bakterijski ekstrakt z RNA polimerazo in ribosomi. Prednosti se kažejo predvsem pri biosintezi proteinov, ki se v celicah izražajo v netopni obliki, so občutljivi za razgradnjo z intracelularnimi proteazami, ali pa je njihova sinteza za celice toksična (5).

Preglednica 1. Primerjava značilnosti različnih ekspresijskih sistemov (4).
Table 1. Characteristics comparison of different expression system (4).

Značilnosti	Bakterije (<i>E. coli</i>)	Kvasovke (<i>S. cerevisiae</i>)	Insektne celice	Sesalske celice
Hitrost rasti	Hitra (30 min)	Hitra (90 min)	Počasna (18-24 h)	Počasna (24 h)
Rastno gojišče	Enostavno	Enostavno	Kompleksno	Kompleksno
Cena ravnega gojišča	↓	↓	↑	↑
Prisotnost retrovirusov	✗	✗	✗	Možni
Prisotnost pirogenov	Možni	Ne	Ne	Ne
Stopnja izražanja proteina	↑	↑	↓ do ↑	↓
Molekulska masa proteina	↓	↑	↑	↑
Zunajcelično izražanje	Izločanje v periplazmo	Izločanje v gojišče	Izločanje v gojišče	Izločanje v gojišče
Zvitje proteina	Pogosto neustrezno	Večinoma pravilno	Pravilno	Pravilno
Tvorba S-S mostičkov	Omejena	Ni omejitev	Ni omejitev	Ni omejitev
Agregacija	Tvorba inkluzijskih teles	Posamezen protein, nativna oblika	Posamezen protein, nativna oblika	Posamezen protein, nativna oblika
N-glikozilacija	✗	Visoko manozna	Preprosta, brez sialične kisline	Kompleksna, večinoma ustrežna
O-glikozilacija	✗	✓	✓	✓
Fosforilacija	✗	✓	✓	✓
Acetilacija	✗	✓	✓	✓
Acilacija	✗	✓	✓	✓
γ-karboksilacija	✗	✗	✗	✓

Legenda: ✓ Je ✗ Ni ↑ Visoka ↓ Nizka

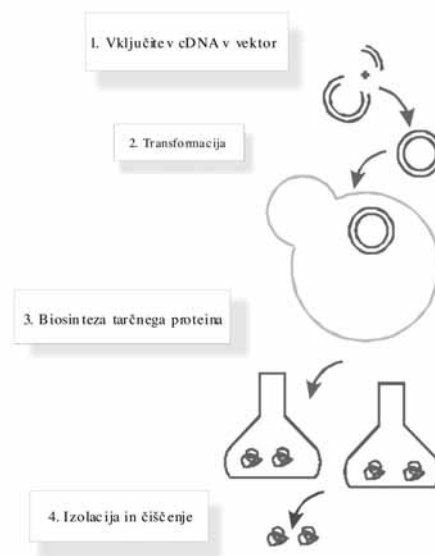
3 Kvasovka *Saccharomyces cerevisiae*

Kvasovke so enocelični organizmi in spadajo med najenostavnejše evkarionte. Tako kot višji evkarionti imajo podobno osnovno subcelularno organizacijo s prisotnim jedrom, mitohondriji, endoplazmatskim retikulumom, golgijevim aparatom, sekretornimi vezikli, vakuolami in mikrotelesi. Pekovska kvasovka *Saccharomyces cerevisiae* med kvasovkami zasluži posebno mesto, saj je njena uporaba v prehrabene namene skoraj tako dolga kot naša civilizacija. Prednost *S. cerevisiae* je še v tem, da ima status GRAS (Generally Regarded As Safe) in za večino genskih manipulacij ni etično sporna. Dobro poznavanje njenih molekularnih in biokemijskih lastnosti je omogočilo razvoj specifičnih, tako klasičnih kot rekombinantnih genskih tehnik. Prvi evkariontski klonirni in ekspresijski vektorji so bili razviti prav za *S. cerevisiae* (6). Na njihovi osnovi se je že v zgodnjih 80-ih letih razvila proizvodnja številnih, zlasti farmacevtsko zanimivih rekombinantnih proteinov v industrijskem merilu (Preglednica 2).

Kvasovke kot gostiteljski sistem so primerni za intracelularno in ekstracelularno izražanje genov različnega izvora (humanega, živalskega, rastlinskega ali virusnega). Izražanje tujih genov vključuje več korakov (Slika 1):

1. Vključitev tuje kodirajoče sekvence DNA (cDNA) v primerno ekspresijsko kaseto (vektor), ki vsebuje kvasni promotor in terminator.
2. Transformacija oz. vnos vektorja v ustrezen gostiteljski sev ter stabilno vzdrževanje le-tega v celicah.

3. Sinteza heterolognega proteina pri specifičnih, točno določenih pogojih gojenja.
4. Izolacija in čiščenje tarčnega proteina.



Slika 1: Opis tipičnega postopka produkcije heterolognega (tujega) proteina.

Figure 1: Description of typical procedure for heterologous (foreign) protein production.

Preglednica 2. Terapevtski proteini, ki jih proizvajajo v kvasovkah *S. cerevisiae* in *P. pastoris* (2).

Table 2. Therapeutic proteins produced in yeasts *S. cerevisiae* and *P. pastoris* (2).

Rekombinantni pripravki na tržišču

Pripravek	Rekombinantni protein	Proizvajalec	Ekspresijski sistem
Actrapid	inzulin	NovoNordisk	<i>S. cerevisiae</i>
Ambrix	hepatitis B antigen	GlaxoSmithKline	<i>S. cerevisiae</i>
Comvax	hepatitis B antigen	Merck	<i>S. cerevisiae</i>
Elitex	uratna oksidaza	Sanofi-Synthelabo	<i>S. cerevisiae</i>
Glucagen	glukagon	Novo Nordisk	<i>S. cerevisiae</i>
HBVAXPRO	hepatitis B antigen	Aventis Pharma	<i>S. cerevisiae</i>
Hexavac	hepatitis B antigen	Aventis Pasteur	<i>S. cerevisiae</i>
Infarinx-Penta	hepatitis B antigen	GlaxoSmithKline	<i>S. cerevisiae</i>
Leukine	granulocite-makrofage stimulirajoči dejavnik	Berlex	<i>S. cerevisiae</i>
Novolog	inzulin	Novo Nordix	<i>S. cerevisiae</i>
Pediatrix	hepatitis B antigen	GlaxoSmithKline	<i>S. cerevisiae</i>
Procomvax	hepatitis B antigen	Aventis Pasteur	<i>S. cerevisiae</i>
Refuldan	hirudin/lepirudin	Hoechst	<i>S. cerevisiae</i>
Regranex rh	trombocitni rastni dejavnik	Ortho-McNeil Pharma (ZDA), Janssen-Cilag (EU)	<i>S. cerevisiae</i>
Revasc	hirudin/desirudin	Aventis	<i>S. cerevisiae</i>
Twinrix	hepatitis B antigen	GlaxoSmithKline	<i>S. cerevisiae</i>

Pripravki v razvoju

Protein	Indikacija	Proizvajalec	Ekspresijski sistem
Angiostatin	Antiangiogeni dejavnik	EntreMed	<i>P. pastoris</i>
Elastazni inhibitor	Cistična fibroza	Dyax	<i>P. pastoris</i>
Endostatin	Antiangiogeni dejavnik	EntreMed	<i>P. pastoris</i>
Analog epidermalnega rastnega dejavnika	Diabetes	Transition therapeutics	<i>P. pastoris</i>
Inzulinu podoben rastni dejavnik-1	Pomanjkanje le tega	Cephalon	<i>P. pastoris</i>
Humani serumski albumin	Stabilizacija volumna krvi pri opeklinah/šoku	Welfide	<i>P. pastoris</i>
Inhibitor kalikreina	Prirojen angioedem	Dyax	<i>P. pastoris</i>

S. cerevisiae združuje lastnosti prokariontov kot so hitra rast v enostavnih in poceni gojiščih, enostavna genska manipulacija ter sposobnosti višjih evkariontov - zmožnosti specifičnih posttranslacijskih modifikacij: proteolitskega procesiranja, zvijanja proteinov, tvorbe disulfidnih vezi in glikozilacije. V primerjavi z bolj kompleksnimi evkariontskimi ekspresijskimi sistemi (celice CHO) je gojenje manj zahtevno, produkcija je hitra in ponavadi daje višji dobitek (3, 7). Poleg številnih prednosti pa ima uporaba *S. cerevisiae* tudi nekaj pomankljivosti kot so: nezmožnost rasti do visokih gostot, neučinkovito izražanje v gojišče, prekomerna in nepravilna glikozilacija.

4 *Pichia pastoris* in druge ne-konvencionalne kvasovke

Pomanjkljivosti in nekatere omejitve pri uporabi *S. cerevisiae* so spodbudile raziskovalce k odkrivanju naravnih potencialov drugih kvasovk in večjih možnosti njihove genske manipulacije. Razvitih je

bilo kar nekaj alternativnih kvasnih ekspresijskih gostiteljev kot so: *Pichia pastoris* (8) in *Hansenula polymorpha* (9), *Yarrowia lipolytica* (10), *Kluyveromyces lactis* (11), *Schizosaccharomyces pombe* (12). Zaradi večje zmogljivosti sinteze in izločanja heterolognih proteinov, se je za produkcijo v industrijskem merilu najbolj uveljavila metilotrofna kvasovka *P. pastoris* (Preglednica 2). Njene najpomembnejše prednosti so: rast do visokih gostot celične biomase na poceni gojišču, stabilna vključitev gena za zeleni protein v genom, inducibilno uravnavanje izražanja pod močnim, natančno uravnavanim promotorjem za alkoholno oksidazo in enostaven prenos v večje merilo, brez izgube dobitka.

5 Pristopi za izboljšanje produkcije rekombinantnih proteinov

Raven biosinteze tarčnega proteina v veliki meri določajo lastnosti, ki so lastne izraženemu proteinu. Vendar pa lahko izkoristek precej

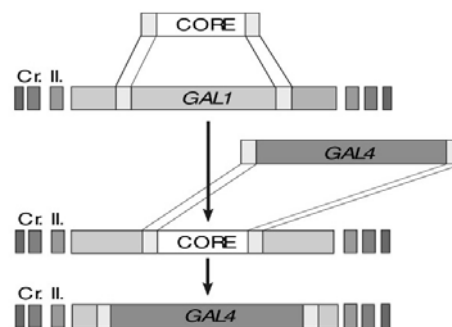
izboljšamo z upoštevanjem različnih dejavnikov, ki vplivajo na izražanje genov ter stabilnost produkta. Vključitev heterolognega gena v ekspresijski vektor še ni zadosten pogoj za njegovo dobro izražanje. Izražanje genov je kompleksen večstopenjski proces in problemi lahko nastopijo v vseh stopnjah, od transkripcije do stabilnosti proteina. Z razvojem molekularne genetike kvasovk se je močno povečalo razumevanje teh procesov. Na voljo imamo številne optimizirane vektorje, rekombinantne visoko-produkcijske gostiteljske seve ter nova genska orodja in rešitve, ki pripomorejo k izboljšanju izkoristka biosinteze pravilno zviti in biološko aktivnih proteinov. V prispevku smo se omejili na specifične pristope, ki izboljšajo sintezo genskih produktov na ravni transkripcije, in na tiste, ki omogočajo produkcijo biološko aktivnih, pravilno glikoziliranih proteinov.

5.1. Inženiring galaktoznega sistema

Za učinkovito izražanje tujih genov v kvasovkah so potrebni homologni promotorji, to so lastna zaporedja, ki uravnavajo izražanje genov. Njihova pravilna izbira predstavlja kritično odločitev, še zlasti če želimo proizvodnjo prenesti v večjo merilo. Promotorji kvasovke vsebujejo vsaj tri elemente, ki uravnavajo učinkovitost in natančnost začetka prepisa: aktivacijsko zaporedje UAS, element TATA in iniciacijski element. Številni vsebujejo tudi elemente, ki zavirajo transkripcijo. Večina promotorjev je le delno uravnanih. Najmočnejši, glikolitični promotorji so slabo uravnani, kar zmanjšuje njihovo uporabnost. Kljub temu imamo na voljo še številne druge; med najbolj preučene v *S. cerevisiae* sodijo promotorske sekvence genov *GAL1*, *GAL7* in *GAL10*, katerih proteinski produkti sodelujejo pri metabolizmu galaktoze. Galaktozni promotorji oz. t.i. promotorji *GAL* so pomembni za načrtovanje in konstrukcijo vektorjev, saj omogočajo visoko produkcijo. Znani sta dve ključni prednosti uporabe tovrstnih promotorjev. Prvič, možnost gojenja celic v gojišču, kjer je aktivnost teh promotorjev skoraj popolnoma zavirana, kar omogoča gojenje do primerne gostote celic (biomase) in sosedno indukcijo. S tem je omogočena tudi produkcija proteinov, katerih visoka raven močno spremeni metabolizem in fiziologijo gostiteljske celice ter proteinov, ki so potencialno toksični za kvasno celico. Ter drugič, ti promotorji spadajo med najmočnejše v *S. cerevisiae*. Izražanje galaktoznih genov je namreč natančno uravnano: v prisotnosti induktorja - galaktoze se izražanje teh genov močno poveča, tudi do 1000-krat, medtem ko glukoza močno zavira njihovo izražanje (6, 13, 14).

Znano je, da so neposredno ali posredno v uravnavanje sistema *GAL* vključeni številni geni oz. njihovi produkti (15-18). Pozitivni regulator je transkripcijski dejavnik Gal4p, ki se veže na promotorska zaporedja teh genov. Negativni regulator Gal80p v prisotnosti glukoze, z vezavo na Gal4p, preprečuje indukcijo. *GAL4* se v celici izraža v zelo nizki količini (le ena do dve molekuli). Za optimalno indukcijo promotorjev *GAL* pa je nujno potrebna zadostna raven proteina Gal4p v celici. To je posebej pomembno za produkcijo heterolognih proteinov, ki se izražajo iz plazmidov, ki so v celici prisotni v večjih kopijah ("multi-copy" plazmidi).

V strokovni literaturi zasledimo več poskusov genskega inženiringa galaktoznega sistema z namenom optimizacije produkcije rekombinantnih proteinov. Ker je transkripcijski dejavnik Gal4p prisoten v celici v zelo nizki količini in zato omejuje indukcijo genov *GAL*, so raziskovalci poskusili prenesti to težavo. Rešitev vsekakor ni v konstitutivnem prekomernem izražanju *GAL4*, kajti posledica tega je



Slika 2: Odprti bralni okvir gena *GAL1* smo v prvi fazi zamenjali s selekcijsko kaseto *CORE*, ki smo jo nato v drugi fazi popolnoma odstranili z odprtim bralnim okvirjem gena *GAL4*.

Figure 2: The open reading frame of *GAL1* gene was in the first phase replaced by the *CORE* selection cassette, that was in the second phase completely removed by the *GAL4* open reading frame.

izguba regulacije. Leta 1984 je Laughon s sodelavci opisal transformirane kvasne seve, ki vsebujejo "multi-copy" plazmide s strukturnim genom *GAL4* pod nadzorom promotorja *GAL1* (19). V literaturi in v patentnem varstvu je opisana integracija ekspresijske kasete *GAL10p-GAL4* v kromosomski lokus *HIS3*. V prisotnosti galaktoze so opazili 3-kratno povečanje produkcije tarčnega proteina (20).

Uporabo produkcijskih sevov, ki imajo mutiran gen *GAL1*, je utemeljil že Hovland s sodelavci, leta 1989 (21), in kasneje še številni drugi. Gen *GAL1* kodira encim galaktokinaza, ki fosforilira galaktozo v galaktozo-1-P. Ugotovili so, da se pri mutiranih sevih (*gal1*), ki niso sposobni induktorja metabolno pretvarjati, izražanje tarčnih genov, ki so pod nadzorom promotorjev *GAL*, značilno poveča. V sevih *gal1* ostaja raven galaktoze v fermentacijskih gojiščih nespremenjena, kar omogoča in zagotavlja stalno ter konstantno indukcijo promotorjev *GAL*.

Raziskovalci iz Laboratorija za biosintezo in biotransformacijo na Kemijskem inštitutu smo skonstruirali nov sev kvasovke *S. cerevisiae*, v katerem smo lokus gena *GAL1* s homologno rekombinacijo zamenjali z genom za transkripcijski aktivator Gal4p. *GAL*-rekombinantni sev vsebuje poleg konstitutivno izražajočega gena *GAL4* še dodatno kopijo gena *GAL4*, ki se izraža pod nadzorom promotorja *GAL1* (Slika 2). Opisana zamenjava genov *GAL* v genomu kvasovke je povzročila bistveno izboljšanje sinteze poročevalske molekule, zeleno-fluorescirajočega proteina (GFP). *GAL*-rekombinantni sev zatorej lahko uporabimo za visoko izražanje heterolognih genov, ki so uravnani z galaktozno - inducibilnimi promotorji (22).

5.2. Glikozilacija proteinov in glikoinženiring

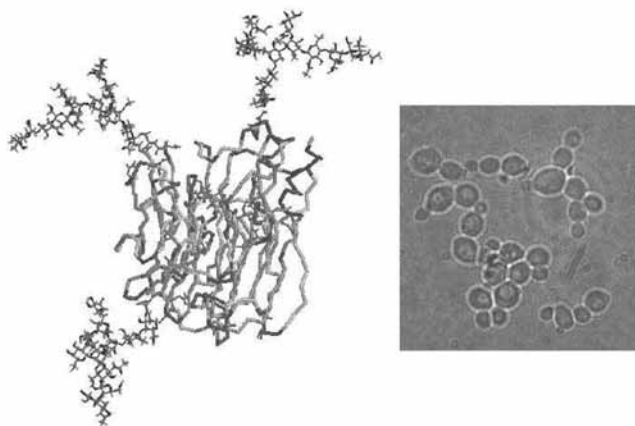
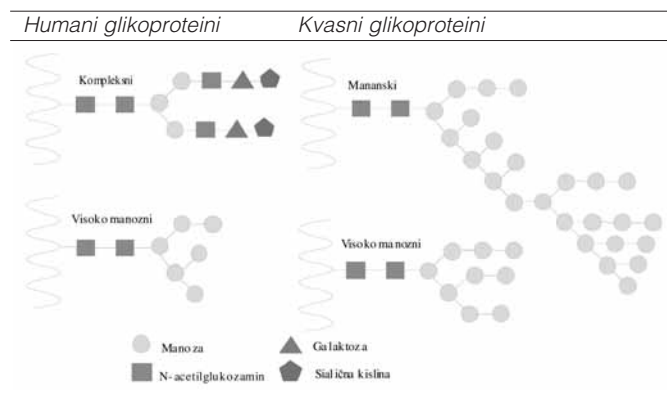
Terapevtske proteine lahko v grobem razdelimo v tiste, ki niso posttranslacijsko modificirani, in v tiste, ki za svojo biološko aktivnost

potrebujejo posttranslacijsko procesiranje. Glikozilacija je najbolj pogosta in hkrati najbolj kompleksna posttranslacijska modifikacija proteinov. Ugotavljajo, da je vedno več fiziološko pomembnih molekul glikoproteinov, to je proteinov s kovalentno vezanimi ogljikovimi hidrati (Slika 4). Ti proteini sodelujejo pri mnogih bioloških procesih, npr. prepoznavanju med celicami, imunskem odgovoru in strjevanju krvi. Čeprav je vloga mnogih glikoproteinov znana, pa pomen oligosaharidnih enot, ki so pripete na protein, ni vedno razjasnjen (23).

Neglikozilirane proteine večinoma proizvajajo v *E. coli* in *S. cerevisiae*, in ti trenutno predstavljajo 40 % vseh terapevtskih proteinov. Nekatere neglikozilirane proteine pridobivajo iz obeh ekspresijskih sistemov, kot na primer inzulin, ki ga proizvajajo v *E. coli* (Humulin) in v kvasovki (Novolog). Prokariotski gostitelji, kot je *E. coli*, proteinov ne glikozilirajo, nižji evkarionti, kot so kvasovke ter insektna celice, pa izkazujejo drugačen vzorec glikozilacije. Le malo nativno glikoziliranih proteinov proizvajajo v neglikozilirajočih gostiteljih (interferon β -1b), kajti odsotnost glikozilacije lahko vpliva na razpolovni čas in druge, klinično pomembne lastnosti molekule. Neglikozilirane oblike glikoproteinov so ponavadi nepravilne zvite, biološko neaktivne in se hitro izločijo iz krvnega obtoka (24).

Kvasovka *S. cerevisiae* že v osnovi procesira oligosaharide na drugačen način kot višji evkarionti. Ogljikove hidrate, vezane na proteine, pri človeku sestavljajo predvsem monosaharidi manozna, galaktoza, fukoza, N-acetilgalaktozamin, N-acetilglukozamin, sialična kislina in glukoza. Ti monosaharidi sestavljajo kompleksen razvejan vzorec, v katerem je običajno manj kot 15 monosaharidnih molekul. Pri kvasovki je pripetih monosaharidov bistveno več, tudi do več 100 in so pretežno sestavljeni iz manoze (Preglednica 3) (25, 26). Heterologni proteini, ki jih pridobivamo iz kvasovk, so tako pogosto premočno glikozilirani oz. hipermanozilirani. Takšne oblike pa imajo visoko afiniteto do manoznih receptorjev, ki so prisotni na makrofagih in endotelijskih celicah. Posledica je krajši razpolovni čas, nižja učinkovitost terapevtskega glikoproteina ter, kar je najhujše, nepravilno in napačno vezani sladkorji lahko izzovejo nevarno imunsko reakcijo (3). Za proizvodnjo kompleksnih glikoproteinov, ki trenutno predstavljajo 60 % vseh terapevtskih proteinov, se zato uporabljajo sesalske celice, predvsem ovarijske celice kitajskega

Preglednica 3. Glikozilacijski vzorec pri človeku in pri kvasovkah.
Table 3. Glycosylation pattern in human and yeast.



Slika 3: Večina človeških proteinov obdaja 'ogrodje sladkorjev'. Gensko spremenjene kvasovke dodajajo sladkorje pravilno.

Figure 3: Most human proteins are surrounded by 'scaffold of sugar'. Engineered yeast can now make the correct attachments.

hrčka (CHO). Te so sposobne glikozilirati tarčne proteine s humanim vzorcem, kljub temu pa se nekatere glikanske strukture, proizvedene v CHO, razlikujejo od humanih in so zato potrebne za učinkovitost dodatne *in vitro* modifikacije (24).

Zaradi zahtevnosti pridobivanja terapevtskih proteinov v sesalskih celičnih linijah in posledično neekonomičnosti, so raziskovalci z genskim inženirstvom poskušali humanizirati glikozilacijsko pot v kvasovki *P. pastoris*. Poskusi so bili usmerjeni v izbitje genov glikozilacijskih encimov, ki sodelujejo v procesu hipermanozilacije, in vnos genov, ki kodirajo encime, pomembne za sintezo, prenos in dodajanje humanih oligosaharidov. Začetni poskusi so bili neuspešni, ker heterologni encimi niso prispeli na mesto delovanja, to je v Golgijev aparat (27, 28). Nedavno pa so Gerngross in sodelavci predstavili skupino mutiranih sevov *P. pastoris*, ki specifično in pravilno glikozilirajo tarčne proteine. Glavna prednost gensko spremenjenih kvasovk je v homolognem pripenjanju oligosaharidov (29, 30). Načrtovana in natančno nadzorovana glikozilacija pa je ključna za izboljšanje klinično pomembnih lastnosti terapevtskih makromolekul.

6 Sklep

Idealnega ekspresijskega sistema ni, zato je potrebno pri izbiri sistema za biosintezo tarčnega proteina vedno narediti kompromis in izbrati tistega, ki najbolj ustreza našim zahtevam. Šestino vseh, na tržišču odobrenih terapevtskih proteinov pridobivajo z biosintezo v kvasovki *S. cerevisiae*. Čeprav obstajajo številne omejitve pri uporabi te kvasovke kot gostitelja heterolognih genov, pa je prednost uporabe prav v tem, da so mnogi problemi znani, da obstajajo genska in biokemijska orodja in cela vrsta mutiranih sevov, s katerimi lahko nekatere izmed problemov odstranimo ali pa vsaj omejimo. Prednost kvasovk, v primerjavi s kompleksnejšimi gostitelji kot so sesalske celice, torej ostaja v tem, da so preprostejše, enostavnejše, njihovo gojenje je cenejše in poznavanje boljše.

7 Literatura

1. Villa-Komaroff L, Broome S, Naber SP et al. The synthesis of insulin in bacteria: a model for the production of medically useful proteins in prokaryotic cells. *Birth Defect Orig Artic Ser* 1980; 16: 53-68.
2. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks--2003. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 865-870.
3. Eckart MR, Bussineau CM. Quality and authenticity of heterologous proteins synthesized in yeast. *Curr Opin Biotechnol* 1996; 7: 525-530.
4. Fernandez JM and Hoeffler JP. Comparison of expression systems. Fernandez JM and Hoeffler JP. *Gene Expression Systems. Using nature for the art of expression.* 14-11-2000. Academic Press. 15-12-2003.
5. The Basics: In Vitro Translation. Ambion, Inc. 5-12-2003. 10-12-2003.
6. Romanos MA, Scorer CA, Clare JJ. Foreign gene expression in yeast: a review. *Yeast* 1992; 8: 423-488.
7. Sudbery PE. The expression of recombinant proteins in yeasts. *Curr Opin Biotechnol* 1996; 7: 517-524.
8. Sreekrishna K, Potenz RH, Cruze JA et al. High level expression of heterologous proteins in methylotrophic yeast *Pichia pastoris*. *J Basic Microbiol* 1988; 28: 265-278.
9. Sudbery PE, Gleeson MA, Veale RA et al. *Hansenula polymorpha* as a novel yeast system for the expression of heterologous genes. *Biochem Soc Trans* 1988; 16: 1081-1083.
10. Madzak C, Gaillardin C, Beckerich JM. Heterologous protein expression and secretion in the non-conventional yeast *Yarrowia lipolytica*: a review. *J Biotechnol* 2004; 109: 63-81.
11. Swinkels BW, van Ooyen AJ, Bonekamp FJ. The yeast *Kluyveromyces lactis* as an efficient host for heterologous gene expression. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1993; 64: 187-201.
12. Giga H, Kumagai H. Expression system for foreign genes using the fission yeast *Schizosaccharomyces pombe*. *Biotechnol Appl Biochem* 1999; 30 (3): 235-244.
13. Douglas HC, Hawthorne DC. Enzymatic expression and genetic linkage of genes controlling galactose utilization in *Saccharomyces*. *Genetics* 1964; 49: 837-844.
14. Johnston M. A model fungal gene regulatory mechanism: the GAL genes of *Saccharomyces cerevisiae*. *Microbiol Rev* 1987; 51: 458-476.
15. Ren B, Robert F, Wyrick JJ et al. Genome-wide location and function of DNA binding proteins. *Science* 2000; 290: 2306-2309.
16. Cornish-Bowden A, Cardenas ML. Complex networks of interactions connect genes to phenotypes. *Trends Biochem Sci* 2001; 26: 463-465.
17. Giaever G, Chu AM, Ni L et al. Functional profiling of the *Saccharomyces cerevisiae* genome. *Nature* 2002; 418: 387-391.
18. Štagoj NM, Comino A, Komel R. Fluorescence based assay of GAL system in yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *FEMS Microbiol Lett* 2005; 244: 105-110.
19. Laughon A, Gesteland RF. Primary structure of the *Saccharomyces cerevisiae* GAL4 gene. *Mol Cell Biol* 1984; 4: 260-267.
20. Schultz LD, Hofmann KJ, Mylin LM et al. Regulated overproduction of the GAL4 gene product greatly increases expression from galactose-inducible promoters on multi-copy expression vectors in yeast. *Gene* 1987; 61: 123-133.
21. Hovland P, Flick J, Johnston M et al. Galactose as a gratuitous inducer of GAL gene expression in yeasts growing on glucose. *Gene* 1989; 83: 57-64.
22. Štagoj NM, Comino A, Komel R. A novel GAL recombinant yeast strain for enhanced protein production. *Biomol Engineering* 2006; 23: 195-199.
23. Elliott S, Lorenzini T, Asher S et al. Enhancement of therapeutic protein in vivo activities through glycoengineering. *Nat Biotechnol* 2003; 21: 414-421.
24. Gerngross TU. Advances in the production of human therapeutic proteins in yeasts and filamentous fungi. *Nat Biotechnol* 2004; 22: 1409-1414.
25. Silberstein S, Gilmore R. Biochemistry, molecular biology, and genetics of the oligosaccharyltransferase. *FASEB J* 1996; 10: 849-858.
26. Gemmill TR, Trimble RB. Overview of N- and O-linked oligosaccharide structures found in various yeast species. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1426: 227-237.
27. Choi BK, Bobrowicz P, Davidson RC et al. Use of combinatorial genetic libraries to humanize N-linked glycosylation in the yeast *Pichia pastoris*. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 2003; 100: 5022-5027.
28. Callewaert N, Laroy W, Cadirgi H et al. Use of HDEL-tagged *Trichoderma reesei* mannosyl oligosaccharide 1,2-alpha-D-mannosidase for N-glycan engineering in *Pichia pastoris*. *FEBS Lett* 2001; 503: 173-178.
29. Hamilton SR, Bobrowicz P, Bobrowicz B et al. Production of complex human glycoproteins in yeast. *Science* 2003; 301: 1244-1246.
30. Wildt S, Gerngross TU. The humanization of N-glycosylation pathways in yeast. *Nat Rev Microbiol* 2005; 3: 119-128.

Epidemiologija, etiologija, klinična slika in diagnostika depresije

Epidemiology, etiology, clinical aspects and diagnosis of depressive disorder

Blanka Kores Plesničar

Povzetek. Depresivna motnja je najpogostejša duševna motnja povsod po svetu. Združena je s pogostimi ponovitvami ter s pomembnim oškodovanjem fizičnega in socialnega funkcioniranja. Pogosto je povezana s telesnimi obolenji. Večkrat poteka neprepoznana in nezdravljena. Ustrezno zdravljenje lahko odstrani obsežen spekter simptomov in pomaga bolniku, da se vrne v polno socialno funkcioniranje.

Ključne besede: Depresivna motnja, etiološki dejavniki, diagnostični postopki

Abstract. Depressive disorder is the most common psychiatric disorder all over the world. It is frequently a chronic disease with high rates of recurrence and impairment of physical and social functioning. Depression also all too frequently complicates physical illness. Unfortunately, depression can often go undiagnosed and untreated. Appropriate treatment effectively promotes both an elimination of a broad spectrum of symptoms and a return to full social functioning.

Key words: Depressive disorder, etiological factors, diagnostic procedures

Uvod

Depresivna motnja ali depresija, kot jo imenujemo v vsakodnevni praksi, je pomembna motnja razpoloženja, ki lahko prizadene kogarkoli, ne glede na starost, spol ali socialno okolje.

Epidemiologija

Depresivna motnja je najpogostejša duševna motnja povsod po svetu. Življenjska prevalenca depresije je od 5 % do 10 % pri moških in od 12 % do 20 % pri ženskah (1). Depresija je torej pri ženskah pogostejša, ženske imajo zanjo tudi več dejavnikov tveganja. Po podatkih Kesslerja je 12 mesečna prevalenca depresije v ZDA 6,5 %, kar predstavlja 13,1 do 14,2 milijona odraslih oseb, od katerih jih bo 50 % imelo hudo depresivno motnjo (2).

Do leta 2020 bo po oceni Svetovne zdravstvene organizacije depresija na drugem mestu vzrokov invalidnosti in obremenitve z boleznijo oz. delovne nezmožnosti, takoj za srčno žilnimi obolenji (3). V Sloveniji nimamo natančnih podatkov o pogostnosti depresije in lahko o tem sklepamo le posredno. Leta 2001 je po podatkih Inštituta za varovanje zdravja v ambulantah družinske medicine zaradi depresije iskalo pomoč 5,8 % populacije, od tega je bilo 2,5 -krat več žensk kot moških (4).

Prevalenca depresije je pri starejših podobna kot pri mlajših, še dodatnih 8 % do 16 % starejših pa ima pomembne klinične simptome depresije (5,6). Pri otrocih in mladostnikih je prevalenca depresije okoli 5 % (7).

Depresija je pomembno prepletena s pomembnimi kroničnimi telesnimi boleznimi. Depresivni bolniki imajo v primerjavi z nedeprativnimi štirikrat pogosteje miokardni infarkt. V prvih 6 mesecih po miokardnem infarktu je smrtnost depresivnih bolnikov tri do štirikrat večja kot je smrtnost nedeprativnih bolnikov (8). Depresija se pojavlja pri 30 % bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in 2. Pogosta je tudi pri tumorskih obolenjih, možgansko žilnih obolenjih, pri Parkinsonovi bolezni, obolenjih ščitnice in številnih drugih.

Etiologija

Še vedno ni povsem znano, kaj povzroča depresijo. Obstajajo različne teorije o pomenu bioloških in genetskih dejavnikov, vplivov stresa in okolja, osebnostnih lastnosti, telesnih bolezni in številne psihodinamske teorije. Depresijo lahko smatramo kot končno skupno pot kompleksnih in mešanih psihosocialnih, genetskih in bioloških vplivov.

Nevropatološke spremembe

Pri bolnikih, ki trpijo zaradi depresije, so raziskovalci našli spremembe v prefrontalnem korteksu, bazalnih ganglijah, hipokampusu, talamusu, malih možganih in v temporalnem režnju (9). Poudariti pa je potrebno, da patološke spremembe niso prisotne pri vsakem bolniku in niso značilne za depresijo, njihov funkcionalni pomen pa ni poznan.

Biološke teorije

Najstarejša hipoteza o biološki etiologiji depresije je monoaminska hipoteza, ki predpostavlja, da so simptomi depresije posledica funkcionalnega pomanjkanja nevrottransmitterjev v osrednjem živčnem sistemu. Najpomembnejša nevrottransmitterja v bioloških teorijah depresije sta noradrenalin in serotonin, manjšo vlogo ima dopamin. Noradrenergična transmisija je pomembna v sistemu vzdražnosti, kontroli budnosti in pozornosti, uravnavanju krvnega tlaka ter v razpoloženju, čustvih, gibanju in kogniciji. Serotoninski nevroni sodelujejo v uravnavanju razpoloženja, spanja in v spolnosti. Serotonergične in noradrenergične poti se v osrednjem živčevju prekrivajo v številnih funkcijah, kot so spanje, deloma anksioznost, razpoloženje in odgovor na stres. Lahko pa imajo divergentne poti in funkcije, saj je noradrenalin zajet v motivacijo, serotonin pa bolj v aspekte vedenja. Oba sistema usklajeno vplivata na spanje, bolečino (endogeni telesni analgetični sistem), kognitivne funkcije, učenje, razpoloženje in anksioznost. Za sedanje razumevanje depresije je monoaminska hipoteza preveč enostavna, saj bolj kot etiopatogenezo, pojasnjuje delovanje antidepresivov.

Novejša je receptorska teorija depresije, ki meni, da je nekaj narobe z nevrottransmitterskimi receptorji, posledica česar je pomanjkanje monoaminov (10). Ne pojasnjuje pa vseh učinkov antidepresivov in etiopatogeneze depresije.

Monoaminska hipoteza genske ekspresije smatra, da nastopi depresija zaradi psevdoaminskega pomanjkanja, ki je posledica nezadostnega prenosa signalov monoaminskih nevrottransmitterjev do njihovih postsinaptičnih nevronov (10). Kadar obstaja takšna napaka v molekularnih dogodkih, torej moten signal, lahko to privede do nepopolnega celičnega odziva in posledičnega pomanjkanja nevrottransmitterja.

Obstajajo tudi druge hipoteze o etiopatogenezi depresije, ki pa niso popolne in le dodajajo posamezne kamenčke k mozaiku depresije. Novejša je nevrokininska hipoteza oz. hipoteza substance P (11). Izhaja iz spoznanj, da imajo antagonisti substance P in drugih nevrokininov (nevrokinina A in nevrokinina B) antidepresivne učinke. Substanca P in drugi nevrokinini so prisotni v možganskih predelih, za katere menijo, da so povezani s čustvi (npr. amigdalna jedra). Nevrokinini imajo morda tudi regulatorno vlogo v monoaminski nevrottransmisiji.

Socialni dejavniki in dejavniki okolja

V vsakdanjem življenju je zelo težko potegniti mejo med normalnim odgovorom na boleče življenjske izkušnje in med klinično pomembno depresijo. Številni posamezniki so že doživeli obdobja žalosti po slabem uspehu na izpitu, ob ločitvi, ob izgubi pomembnega bližnjega, ob finančnih težavah in podobno. Diagnostični kriteriji za depresijo skušajo označiti to mejo, vendar včasih neuspešno. Osebe,

ki doživijo pomembne stresne dogodke, pogosto opisujejo simptome depresije, npr. občutek žalosti, izgubo apetita, samokritičnost in druge. Ti simptomi lahko trajajo še več tednov po stresnem dogodku. Kadar vztrajajo dalj časa, lahko oseba, ki je bila izpostavljena tako močnim stresorjem, kasneje razvije pravo depresijo. Razlag za to je več, ena izmed teorij navaja, da se pri posamezniku v tako hudi stresni situaciji aktivira os hipotalamus-hipofiza-nadledvičnica. Hipotalamus tvori kortikotropin sproščajoči hormon (CRF), ki ima verjetno vlogo v precipitaciji nekaterih oblik depresije (12). CRF stimulira hipofizo, da izloča adrenokortikotropne hormone, ki nato stimulirajo nadledvičnico, da sprošča kortizol, ki pa znižuje razpoloženje. Približno 50 % bolnikov s hudo depresivno motnjo ima znižano raven kortizola. Pojavljajo se tudi motnje v drugih neuroendokrinih funkcijah.

Genetski dejavniki

Motnje razpoloženja so pogostejše v nekaterih družinah, kar nam daje misliti na genetske etiološke dejavnike. Agregacijske študije, študije dvojčkov in adoptirancev, študije povezav, polimorfizmov in drugi genetski pristopi so sicer dali dovolj dokazov o genetskih etioloških dejavnikih, niso pa jih opredelili. Čeprav specifičnih genov in genskih produktov, ki vplivajo na povečano tveganje za depresijo, še ne poznamo, se moramo zavedati njihovega vpliva na občutljive posameznike.

Psihodinamske teorije

Psihosocialni stresorji in medosebni dogodki lahko vplivajo na določene nefiziološke in nevrokemične spremembe, ki vplivajo na možgansko ravnovesje monoaminov. Obstaja več različnih psihodinamskih teorij depresije, ki so povezane z različnimi psihoterapevtskimi šolami ter pogledi o vzrokih in dejavnikih depresije. Tako psihodinamske teorije govorijo o navznoter obrnjeni jezi, o depresivni poziciji, o napetosti med ideali in realnostjo, o dominantnem drugem in o zgodnji travmi ter deprivaciji. Sem spada tudi teorija o naučeni nemoči in kognitivno-vedenjska teorija. Kognitivno-vedenjska teorija in z njo povezana terapija je trenutno najbolj uveljavljena psihoterapevtska metoda v zdravljenju depresije.

Predisponirajoči in precipitirajoči dejavniki

Presdisponirajoči dejavniki so družinska anamneza depresije, huda nesigurnost in odvisnost posameznika. Precipitirajoči dejavniki pa so določeni življenjski dogodki, kot je žalovanje, izguba službe, dolgotrajna telesna bolezen in psihoaktivne substance. Depresijo vzdržujejo slabe družinske razmere, slabi partnerski odnosi, finančne skrbi in zdravlila. Posebno področje pa je povezava depresije in kroničnih telesnih bolezni, ki pa ima specifične etiopatogenetske mehanizme.

Klinična slika

O depresiji obstaja veliko zgrešenih mnenj in podob. Depresija ne pomeni, da se en ali dva dni počutimo potlačene, ne pomeni, da smo slabi in ni znak šibkosti, prav tako ni namenjena kaznovanju posameznika.

Glavni simptomi

Mednarodna klasifikacija bolezni 10 (MKB 10), ki jo uporabljamo v Evropi in ameriški Diagnostični in statistični priročnik IV (DSM IV) predstavljata klasifikatorna sistema, ki nam omogočata prepoznati in diagnosticirati depresijo (13,14). To ni vedno lahko, saj je depresija preplet različnih sindromov. Po MKB 10 morajo biti za diagnozo depresije pomembni simptomi depresije prisotni najmanj dva tedna. Glavni simptomi so:

- potlačeno oz. depresivno razpoloženje,
- izguba interesa in zanimanja,
- pomanjkanje energije,
- stalna utrujenost in zmanjšana aktivnost.

Ostali pogosti simptomi so:

- motnje koncentracije in pozornosti,
- pomanjkanje samozaupanja,
- občutki krivde in brezvrednosti,
- negativne in pesimistične misli o prihodnosti,
- motnje spanja,
- zmanjšan apetit,
- misli o samomoru.

V klinični praksi to pomeni, da so bolniki žalostni, potlačeni in včasih jočejo. Pritožujejo se, da se hitro utrudijo in nimajo nobene energije. Delo in hobiji jih ne zanimajo več. Lahko izgubijo zaupanje vase, niso več samozavestni, ne upajo več v službo, ne zmorejo domačih opravil, se izogibajo socialnim stikom in odgovornostim. Lahko imajo občutke popolnega brezupa, prepričani so, da se njihovo stanje ne bo nikoli več popravilo. Včasih se počutijo krive za realne ali namišljene dogodke v preteklosti. Povedo, da imajo težave s koncentracijo, ne morejo se zbrati, težko berejo ali gledajo televizijo. Nimajo apetita in shujšajo, le redki imajo povečan apetit. Imajo težave s spanjem, zvečer ne morejo zaspali, se ponoči prebujajo ali pa se zbujajo zgodaj zjutraj, nekateri pa preživijo 10 do 14 ur v postelji. Bolniki, ki se zbujajo zgodaj zjutraj, imajo ponavadi hujše depresivne simptome. Lahko so psihomotorno upočasnjeni, ure dolgo sedijo in strmiijo predse, govorijo in hodijo le počasi ali pa so izjemno agitirani in vznemirjeni. Pojavi se zmanjšan libido, zaprtje ali suha usta. Razmišljajo o smrti, menijo, da bi bilo bolje brez njih. Bolniki s hudo depresijo imajo lahko tudi psihotične simptome, kot so blodnje in halucinacije, ki so ponavadi skladne z depresivnim razpoloženjem.

Vse bolj se tem simptomov pridružujejo tudi kronične bolečine, saj se komorbidnost depresije in kronične bolečine pojavlja pri približno 50% bolnikov (15). Bolniki z depresijo se pogosto pritožujejo samo zaradi bolečin, ne pa zaradi duševnih simptomov. Lažje govorijo o telesnih težavah, težje pa o duševnih, ki jih morda vedno niti ne prepoznajo. Tako hodijo od zdravnika do zdravnika, postanejo vse bolj nezadovoljni. Kronične bolečine, ki spremljajo depresijo, poslabšajo njeno stanje, povzročajo večjo oškodovanost in slabšajo dnevno funkcioniranje bolnikov ter obratno, depresija poslabša kronično bolečinsko stanje. Najpogosteje bolniki tožijo zaradi glavobola, bolečin v križu in v vratni hrbtenici, bolečin v mišicah, nerazložljivih abdominalnih bolečin in podobno. Nekateri depresivni simptomi pa so pri kroničnih telesnih boleznih bolj posledica bolečine kot pa same depresivne motnje (npr. težave pri uspavanju ali vzdrževanju spanja).

Med moškimi in ženskami je depresija večinoma podobna, obstajajo pa določene razlike. Ženske pogosteje navajajo telesne simptome in anksioznosti ter več depresivnih simptomov. Moški se v glavnem pritožujejo nad utrujenostjo, razdražljivostjo, izgubo interesa za prijetne stvari in nad motnjami spanja, manj pa zaradi občutkov nevrednosti in krivde. Ker ne prepoznajo svojih občutkov in zato ne poiščejo pomoči, postanejo jezni, razdražljivi in izgubijo pogum. Nekateri se kompulzivno »zakopljejo« v delo ali pa se vedejo popolnoma neustrezno in sebe izpostavljajo na tvegane načine.

Starejši bolniki imajo pogosteje bolj izražene posamezne depresivne simptome kot pa depresivno motnjo s celo paletom simptomov. Starejši z jezo, pritožbami in skrbjo za telesne bolezni depresijo pogosto prekrivajo.

Depresijo imajo tudi otroci in mladostniki. Lahko so žalostni, nimajo več nobenega zanimanja, so zelo kritični do sebe, so prepričani, da jih nihče nima rad, vidijo črno prihodnost in razmišljajo o smrti. Imajo težave v šoli, se težko koncentrirajo, niso motivirani, zanemarijo svoj izgled in slabo spijo. Depresija pri mladostnikih je lahko neprepoznana in se jo zamenja s težavno puberteto.

Depresivna motnja se lahko pojavi le enkrat v življenju, kar je enkratna depresivna epizoda ali pa večkrat v življenju, kar imenujemo ponavljajoča se depresivna motnja. Ima različne stopnje resnosti, vse od blage, preko zmerne do hude depresivne motnje, ki ima lahko tudi psihotične simptome. Pri nekaterih bolnikih se pojavlja atipična depresija in katatona depresija, poznamo pa tudi poporodno depresijo.

Distimija pa je kronično depresivno razpoloženje, ki po svoji resnosti in trajanju posamezne epizode ne dosega kriterijev za blago ali zmerno depresijo in mora trajati najmanj 2 leti. Bolniki z distimijo so kronično nesrečni in nerazpoloženi. Dodatno lahko razvijejo še pravo depresijo in takrat govorimo o dvojni depresiji.

Potek in izhod

Depresija lahko nastopi hitro ali pa nastaja postopoma. Traja lahko od nekaj tednov do več mesecev ali celo let. Nekateri podatki kažejo, da mnoge depresivne epizode izzvenijo spontano v približno 6 mesecih. Prognoza prve enkratne depresivne epizode je običajno dobra, predvsem s stališča učinkovitosti razpoložljivih antidepressivov. Vendar obstaja 50 % možnosti, da se bo po prvi epizodi depresija ponovila. Veliko bolnikov ima ponavljajoče se epizode depresije in okoli 20 % do 25 % jih razvije kronično depresijo. Bolniki, ki so imeli 3 ali več epizod depresije v življenju, se soočajo z najmanj 50 % do 90 % tveganjem ponovitve depresije v obdobju treh let po prenehanju nadaljevalnega zdravljenja.

Najresnejša komplikacija depresije je samomor. Približno 10 % do 15 % vseh hospitaliziranih bolnikov z depresijo naredi samomor. Povečano samomorilno tveganje predstavljajo ločitev, osamljenost, anamneza zlorabe alkohola ali psihoaktivnih substanc, psihotični simptomi, huda anksioznost, starost nad 40 let, anamneza lastnih predhodnih samomorilnih poskusov in samomorilnih poskusov v družini ter izražanje samomorilnih misli. Najbolje je, da se vsak bolnik, pri katerem obstaja pomembno tveganje za samomor, zdravi v bolnišnici in tako zmanjša to tveganje.

Poleg samomora so kot posledica depresije številne socialne in osebne komplikacije. Pomanjkanje energije, slaba koncentracija in izguba zanimanja lahko vodijo v slabo delovno uspešnost, apatija in izguba libida v partnerske težave in nesoglasja, pojavi se lahko prekomerna uporaba alkohola, anksiolitikov ali drugih škodljivih substanc. Še celo po tem, ko je že dosežena remisija simptomov, imajo bolniki več mesecev trajajoče znižano delovno zmožnost in produktivnost.

Diagnoza depresije

Depresivna motnja se klinično in patofiziološko heterogene. Za oceno pomembnih dimenzij depresije še vedno ni na voljo bioloških markerjev. Zato poteka diagnostična ocena s pomočjo ocenjevalnih lestvic kot je Hamiltonova lestvica za depresijo (HAM-D), Montgomery-Asbergova lestvica depresije (MADRS) ali samoocenjevalnih lestvic depresivnosti, kot sta Zungova in Beckova lestvica depresivnosti in seveda po kriterijih MKB 10 ali DSM IV. Ocenjujemo tudi vsakodnevno kvaliteto življenja in kognitivne funkcije.

Depresija je lahko posledica zunanjih vzrokov, kot so zdravila (antihipertenzivi, peroralni kontraceptivi, steroidi), alkohol ali psihoaktivne substance in poškodbe ali pa je komobidna s telesno boleznijo, zaradi česar so potrebni dodatni diagnostični postopki. Večkrat je združena z drugimi duševnimi motnjami, npr. z anksioznostjo, paničnimi motnjami, socialno fobijo in odvisnostjo od tablet, s pogosto uporabo zdravstvene službe in z izostanki iz dela. Depresijo s psihotičnimi simptomi včasih težko ločimo od shizofrenije, težavna je tudi ločitev med demenco in depresijo pri starostnikih.

Za lažjo začetno ali orientacijsko presojo lahko postavimo enostavna presejevalna vprašanja:

- Ali ste se v zadnjem mesecu pogosto počutili potlačene, depresivne ali brezupa polne?
- Ali ste v zadnjem mesecu bili obupani in niste imeli več nobenega interesa ali ugodja ob izvajanju različnih, prej prijetnih opravil?

Praden pričnemo z akutnim zdravljenjem depresije s vsemi diagnostičnimi sredstvi opredelimo diagnozo, naredimo oceno anamnestičnih podatkov in socialnega ter delovnega funkcioniranja, predhodnega jemanja zdravil in ocenimo bolnikovo samomorilnost.

Zaključek

Z depresijo povezani morbiditeta in mortaliteta neprenehoma naraščata. Šestnajst odstotkov ljudi bo zaradi depresivne motnje trpelo v času svojega življenja, še več pa zaradi depresije in sočasnih

telesnih boleznih. Kljub pomembno zmanjšani kvaliteti življenja in zmanjšani produktivnosti, ki ju depresija povzroča, je le-ta pogosto neprepoznana ter nezdravljena in kot duševna motnja še vedno tabu.

Literatura

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
2. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS, R). *JAMA* 2003; 289: 3095-105.
3. World Health Organization Mental Health: New understanding, new hope. Geneva: World Health Organization, 2001.
4. Zdravje v Sloveniji 2001. Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije. Ljubljana, 2003.
5. Lebowitz BD, Pearson JL, Schneider LS, et al. Diagnosis and treatment of depression in late life. Concensus statement update. *JAMA* 1997; 278: 1186-90.
6. Cole MG, Bellavance F, Mansour A. Prognosis of depression in elderly community and primary care populations: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1182-9.
7. Garrison CZ, Waller JL, Cuffee SP, et al. Incidence of major depressive disorder and dysthymia in young adolescent. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36: 458-65.
8. Huffman JC, Smith FA, Blais MA, et al. Recognition and treatment of depression and anxiety in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiology* 2006; 98: 319-24.
9. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: perspective from affective neuroscience. *Anne Rev Psychol* 2002; 53: 545-74.
10. Stahl SM. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge: Cambridge University Press; 2001.
11. Nielsen DM. Corticotrophin-releasing factor type-1 receptor antagonists: the next class of antidepressants? *Life Sci* 2006; 78: 909-19.
12. Nemeroff CB, Vale WW. The neurobiology of depression: inroads to treatment and new drug discovery. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 Suppl 7: 5-13.
13. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10. Bern, Göttingen, Toronto: Verlag Hans Huber; 1991.
14. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994.
15. Ruoff GE. Depression in the patient with chronic pain. *J Fam Pract* 1996; 43 Suppl 6: 25-33.

Farmakoterapija depresivnih motenj

Drug Treatment Options in Depression

Cvetka Bačar, Silvo Koder

Povzetek: Čeprav se antidepresivi v klinični praksi uporabljajo že skoraj 50 let, ne vemo vsega o njihovem delovanju. Z njimi zdravimo vse tri faze depresivnih motenj. Cilj farmakoterapije v akutni fazi je ublažiti ali popolnoma odpraviti bolezenske znake, pri nadaljevalnem zdravljenju preprečiti relaps in doseči okrevanje, pri vzdrževalnem zdravljenju pa preprečiti ponoven izbruh bolezni. Da bi bilo zdravljenje depresivnih motenj učinkovito in sprejemljivo za bolnika, je potrebno čimprejše diagnosticiranje in zdravljenje bolezni, dobro poznavanje prednosti, omejitev in mehanizmov delovanja antidepresivov ter upoštevati individualni pristop pri zdravljenju.

Ključne besede: *depresivne motnje, antidepresivi, faze zdravljenja*

Abstract: Although antidepressants have been available for about 50 years we still have lots of gaps in our knowledge about their therapeutic mechanisms. They should be used for any of the three phases of treatment of depressive disorders. The goal of acute treatment is to eliminate or alleviate the symptoms of an active episode. The goal of maintenance treatment is to prevent a relaps after the alleviation of symptoms. The goal of prophylactic treatment is to prevent the future reoccurrence of new depressive episodes. If we want drug treatment to be efficient and acceptable to patient, we need to diagnose and to treat depressive disorders as soon as possible. We should be aware of advantages, limitations and therapeutic mechanisms of antidepressants and use individualized antidepressant medication.

Keywords: *depressive disorders, antidepressants, phases of treatment*

1 Uvod

Depresivne motnje letno prizadenejo 3% populacije. 25% bolnikov nikoli ne poišče zdravniške pomoči, pri 50% od tistih, ki jo poiščejo, pa, na žalost, bolezen ni prepoznana. Tako ostajajo depresivne motnje še vedno slabo prepoznavne (predvsem pri moških in pri mlajših od 30 let) in posledično neustrezno zdravljene (1).

Kljub temu, da depresivne motnje predstavljajo enega največjih zdravstvenih in finančnih problemov sodobne družbe in medicine, so med najbolj podcenjenimi boleznimi. Glavnino stroškov predstavljajo posredni stroški (77%), kot so npr. odsotnost z dela, samomor, poskusi samomora itn. (2, 3). Le 3% vseh stroškov pri depresivnih motnjah pa gre na račun zdravljenja z antidepresivi in drugimi zdravili.

Depresivne motnje zdravimo z antidepresivi, ker je zdravljenje z njimi najučinkovitejše, ker ne povzročajo zasvojenosti, pri dolgotrajnem jemanju pa se njihova učinkovitost navadno ne zmanjšuje. Antidepresivi omogočajo uporabo terapevtskih metod, ki so prav tako pomembne pri zdravljenju (npr. vedenjsko-kognitivna terapija, skupinske terapije).

Antidepresivi se v klinični praksi uporabljajo skoraj 50 let. Prvi antidepresivi so bili odkriti naključno. Leta 1957 so pri razvoju novih antipsihotikov ugotovili antidepresivno delovanje **imipramina**, prvega heterocikličnega antidepresiva (HCA). Iz iste skupine je bil dve leti

kasneje sintetiziran **amitriptilin**. Istega leta kot imipramin so v ZDA, ko so razvijali nov tuberkulostatik, sintetizirali **iproniazid**, ki je prvi sintetiziran inhibitor monoaminoxidaze (MAO) (4).

Razvoj selektivnejših antidepresivov se je začel na podlagi spoznanj o delovanju prvih antidepresivov. Ugotovili so, da antidepresivi iz skupine HCA dosegajo antidepresivni učinek tako, da zvišajo aktivnost serotonina in noradrenalina. Leta 1987 je **fluoksetin**, prvi selektivni zaviralec privzema serotonina v presinaptične nevrone, spremenil pogled na zdravljenje depresivnih motenj.

Monoaminska teorija razlaga vlogo monoaminov tj. serotonina, noradrenalina in dopamina pri nastanku depresivnih motenj. Do depresivnih motenj naj bi prišlo zaradi znižane koncentracije monoaminov v sinaptični špranji. Znižana koncentracija monoaminov v sinaptični špranji vodi do hipersenzitivnosti tj. do povečanega števila receptorjev (up-regulacija). Ker z monoaminsko teorijo niso pojasnili, zakaj večina peroralno apliciranih antidepresivov učinkuje šele po 3-4 tednih, čeprav se nivo monoaminov v sinaptični špranji normalizira že v 2-3 dneh, so razvili teorijo neurotransmiterskih receptorjev. Po tej teoriji naj bi bilo za razvoj depresivnih motenj odgovorno povečano število neurotransmiterskih receptorjev. Antidepresivi povečajo koncentracijo monoaminov v sinaptični špranji, posledično pa se zmanjša število receptorjev (down-

regulacija). Čas, da se število receptorjev normalizira je 3-4 tedne, kar je tudi čas, ki je potreben, da začnejo antidepresivi učinkovati (5). Novejša neuroplastična teorija temelji na predpostavki, da antidepresivi delujejo na intracelularno signalizacijo, faktorje transkripcije in ciljne gene (5). Tako so z magnetno resonanco zasledili določene morfološke spremembe, kot so zmanjšan volumen hipokampus in motnje povezanosti med hipokampusom in korteksom (5). Neuroplastična teorija ne izključuje monoaminske teorije niti teorije neurotransmiterskih receptorjev.

Antidepresivi, ki jih uporabljamo danes, učinkujejo tako, da:

- (I) inhibirajo encim monoaminooksidazo,
- (II) inhibirajo nevronske črpalke za posamezne neurotransmiterje,
- (III) vplivajo agonistično ali antagonistično na nevroreceptorje,
- (IV) inhibirajo neurotransmitersko črpalke in delujejo agonistično ali antagonistično na nevroreceptorje.

2 Potek zdravljenja depresivnih motenj

Daljš kot traja depresivna motnja, večja je verjetnost razvoja rezistentne oblike bolezni, dolgotrajnejšega zdravljenja in pojava zapletov (samomorilnost, somatski simptomi). Pomembno je torej, da se bolezen čimprej diagnosticira in ustrezno zdravi.

Zdravljenje z antidepresivi ima tri cilje:

- (I) odprava vseh simptomov depresije,
- (II) vrnitev na predbolezenski nivo funkcioniranja,
- (III) preprečitev ponovitve bolezni.

Bolniku moramo predstaviti potek zdravljenja z antidepresivi, pomen rednega jemanja zdravil in uporabo drugih metod zdravljenja. Seznanjen mora biti s postopnostjo izboljšanja bolezni ter z nadaljevalno in vzdrževalno terapijo (6).

Zdravljenje depresivnih motenj je dolgotrajno, pogosto doživljenjsko. Trajati mora toliko časa, da dosežemo popolno remisijo oz. da bolnik doseže predbolezensko raven funkcioniranja.

Pri izbiri antidepresiva je potrebno upoštevati:

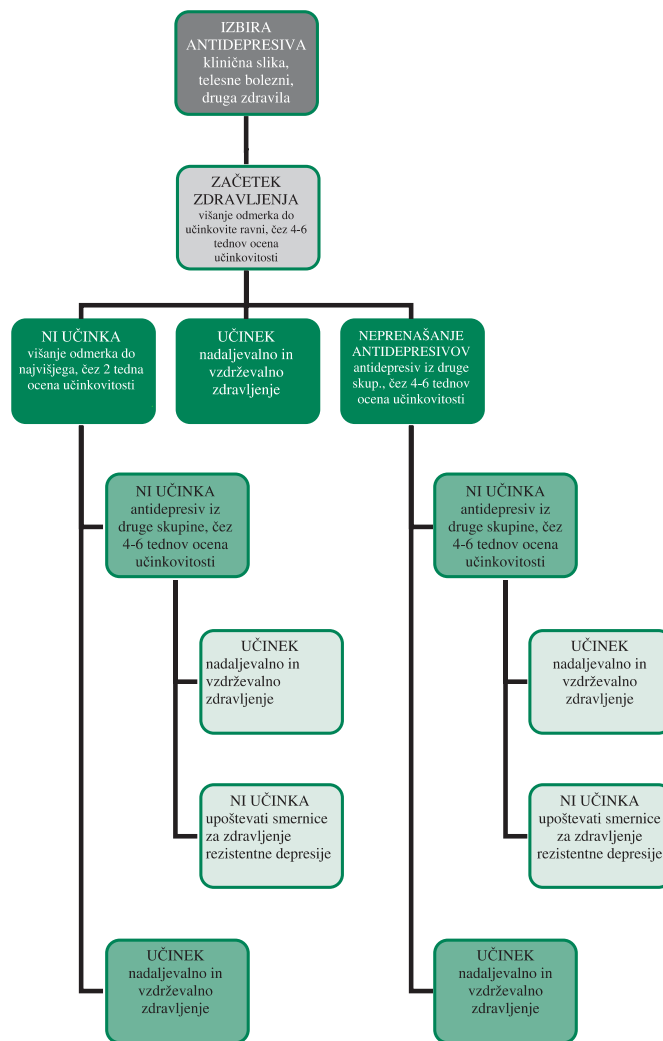
- (I) klinično sliko depresivne motnje,
- (II) uspešnost zdravljenja z določenim antidepresivom v preteklosti,
- (III) druge telesne bolezni,
- (IV) druga zdravila,
- (V) neželene učinke,
- (VI) (ne)sodelovanje bolnika pri zdravljenju.

Prvi izbruh bolezni zdravimo z antidepresivi 9 mesecev, v primeru **dveh ali več epizod** pa od 15 mesecev do 5 let. V primeru hude kronične depresije in v primeru pridružene distimije je včasih potrebno zdravljenje celo življenje.

V primeru, ko se depresivne motnje ponovijo tretjič ali večkrat, obstaja kar 80-90% verjetnost nadaljnjih ponovitev kljub zdravljenju (7).

Časovni potek zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi razdelimo v tri faze zdravljenja:

- (I) **akutna faza,**
- (II) **nadaljevalna faza,**
- (III) **vzdrževalna faza.**



Slika 1: Potek zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi

Akutna faza zdravljenja depresivnih motenj traja od trenutka, ko pričnemo zdravljenje z antidepresivi, do takrat, ko dosežemo remisijo (popolni umik depresivne simptomatike, predbolezenska raven funkcioniranja). V tej fazi pričakujemo odgovor (izboljšanje bolezni za 50% ali več) na antidepresivno terapijo. Odgovor na antidepresivno terapijo naj bi nastopil po 2 tednih ali več. Akutna faza običajno traja 6 do 12 tednov.

Nadaljevalna faza zdravljenja je obdobje zdravljenja, ki traja 4 do 9 mesecev. Če ostane v tem času bolnik v remisiji, pravimo, da je okreval. Če pride do ponovitve bolezni v času remisije, govorimo o relapsu.

Ko bolnik okreva, nastopi vzdrževalna faza zdravljenja. Ta faza traja 12 mesecev in več. Primerno dolgo vzdrževalno zdravljenje z antidepresivi zmanjša verjetnost ponovitve bolezni za 70% (8).

Najpogostejši vzroki neučinkovitega zdravljenja z antidepresivi so:

- (I) neustrezen odmerek,
- (II) prekratek čas jemanja,

- (III) organske bolezni,
- (IV) komorbidnost,
- (V) neprepoznana psihoza (9).

Pozorni pa moramo biti tudi na morebitno nesodelovanje bolnika, kjer je lahko vzrok neučinkovitega zdravljenja neredno ali pa sploh nikakršno jemanje zdravil.

3 Vloga nevrottransmitterjev: serotonina, noradrenalina in dopamina pri nastanku depresivnih motenj

Danes lahko z gotovostjo trdimo, da so za nastanek depresivnih motenj odgovorni nevrottransmitterji: **serotonin, noradrenalin** in **dopamin** oz. njihova znižana aktivnost. Medtem ko je bil noradrenalin že leta 1965 omenjen v razvoju depresivnih motenj in serotonin v osemdesetih letih, so dopaminu šele v zadnjem času priznali (na osnovi klinične slike in izkušenj z uporabo antidepresivov, ki delujejo tudi na dopaminski sistem) njegovo enakovredno vlogo pri razvoju depresivnih motenj.

Serotonin vpliva na številne funkcije; uravnava cikel spanje – budnost (v možganskem deblu), vpliva na občutke zadovoljstva (hipotalamus), uravnava apetit (hipotalamus), vpliva na spolne funkcije (hipotalamus), preprečuje nastanek opsesivno – kompulzivnih simptomov (limbični sistem). Med serotoninim in noradrenalinim sistemom prihaja do prepletanja nitja in njegovega součinkovanja; anksioznost (hipokampus, limbični sistem), inhibicija somatskih, predvsem bolečinskih impulzov v ČŽS (hrbtenjača).

Osnovni simptomi znižane aktivnosti serotoninkega sistema so:

- motnje spanja,
- motnje apetita,
- anksioznost,
- nemir,
- opsesivno - kompulzivna simptomatika,
- razdražljivost in nervoznost,
- avtoagresivne misli in poskusi samomora,
- impulzivnost in heteroagresivnost,
- nezadovoljstvo,
- znižan libido in druge motnje spolnih funkcij,
- telesne bolečine,
- nespecifična nevrotska simptomatika brez organske podlage (6).

Noradrenalin uravnava procese pozornosti in koncentracije, fino motoriko, vpliva na energijo, učinkuje na krvni pritisk in pulz, na prenos bolečinskih impulzov v ČŽS, prenos somatskih zaznav s periferije telesa, delno vpliva na občutke zadovoljstva in z nagrado pogojeno vedenje (iskanje in vzdrževanje socialnih stikov).

Osnovni simptomi znižane aktivnosti noradrenalinskega sistema so:

- utrujenost,
- pasivnost,
- upočasnjenost,
- brezvoljnost,
- motnje pozornosti in koncentracije,
- motnje spomina,

- motnje krvnega pritiska in pulza,
- anksioznost,
- somatske (predvsem bolečinske) zaznave,
- žalost in nerazpoloženost,
- neinicativnost,
- motnje nagonskih funkcij (6).

Dopamin ima pomembno vlogo pri usmerjanju pozornosti (vpliva na procese učenja in spominske funkcije), vpliva na z nagrado pogojeno vedenje, na motivacijo in občutke zadovoljstva, pomemben je za reševanje problemov in inicativnost. Znižana aktivnost dopaminskega sistema (mezokortikalni traktus) je odgovorna za nastanek negativne simptomatike pri shizofreniji – apatija, brezvoljnost, čustvena atopelost.

Osnovni simptomi znižane aktivnosti dopaminskega sistema so:

- anhedonija,
- pasivnost,
- nemotiviranost,
- socialni umik,
- nezainteresiranost,
- anergija,
- motnje pozornosti in spomina,
- upočasnjenost,
- težave pri učenju in reševanju problemov,
- motorične motnje (6).

4 Delitev antidepresivov glede na način učinkovanja

Glede na način učinkovanja delimo antidepresive v deset skupin:

1. Heterociklični antidepresivi – HCA
2. Selektivni zaviralci privzema serotonina v presinaptične nevrone – SSRI
3. Selektivni zaviralci privzema noradrenalina v presinaptične nevrone – NARI
4. Noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi – NASSA
5. Serotonergični antidepresivi in inhibitorji privzema – SARI
6. Zaviralci privzema serotonina in noradrenalina v presinaptične nevrone – SNRI
7. Zaviralci privzema noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone – NDRI
8. Pospeševalci privzema serotonina v presinaptične nevrone
9. Inhibitorji encima monoaminoooksidaze – IMAO
10. Druga zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju depresivnih motenj

V kratkem pa pričakujemo začetek uporabe antidepresivov iz štirih novih skupin:

- (I) antagonisti receptorjev CRF1, glukokortikoidnih in mineralokortikoidnih receptorjev,
- (II) antagonisti vazopresinskih receptorjev,
- (III) antagonisti nevrokininskih NK1 receptorjev,
- (IV) agonisti melatoninških receptorjev (agomelatin že v klinični uporabi) (6).

1. Heterociklični antidepresivi - HCA

V to skupino sodijo triciklični in tetraciklični antidepresivi. Zavirajo privzem noradrenalina in serotonina v presinaptične nevronske ter tako zvišajo aktivnost teh nevrotansmitterjev. Poleg tega delujejo tudi na druge receptorske sisteme in hitre Na-kanale, zaradi česar povzročajo neugodne (pogosto tudi nevarne) neželene učinke (10).

HCA se uporabljajo za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, nekateri med njimi pa tudi za zdravljenje anksioznih motenj, opsesivno-kompulzivnih motenj in kroničnega bolečinskega sindroma.

Njihove osnovne značilnosti so:

- (I) ozek terapevtski indeks,
- (II) številni, tudi nevarni neželeni učinki,
- (III) veliko interakcij z drugimi zdravili,
- (IV) slaba prenosljivost pri bolnikih,
- (V) zelo dobra učinkovitost (11).

Najpogostejši neželeni učinki HCA:

- (I) **antiholinergični**: suha usta, meglen vid, zaprtje, motnje spomina, retenca urina,
- (II) **srčno – žilni**: ortostatska hipotenzija, pospešen utrip, aritmija, palpitacija, podaljšanje QTc-intervala,
- (III) **nevrolški**: vrtoglavica, omotica, epileptični napadi, mioklonije,
- (IV) **dermatološki**: dermatitisi, akne, alergije, fotosenzibilnost,
- (V) **drugi**: povečan apetit, spremembe krvne slike.

Delimo jih v dve podskupini:

- (I) **terciarni amini (amitriptilin, imipramin, doksepin, klomipramin)** – zavirajo predvsem privzem serotonina v presinaptične nevronske,
- (II) **sekundarni amini (dezimipramin, nortriptilin, protriptilin)** – zavirajo predvsem privzem noradrenalina v presinaptične nevronske, so aktivni presnovki terciarnih aminov.

2. Selektivni zaviralci privzema serotonina v presinaptične nevronske - SSRI

Zdravila iz te skupine so postala po uvedbi v klinično prakso najpogosteje predpisovani antidepresivi. V uporabi je šest zdravil: **fluvoxamin, fluoksetin, paroksetin, sertralin, citalopram in escitalopram**, medtem ko je bil **zimelidin** zaradi nevarnih neželenih učinkov umaknjen iz klinične uporabe.

SSRI se poleg osnovne indikacije (zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj) uporabljajo tudi pri farmakoterapiji opsesivno-kompulzivnih motenj, anksioznih motenj, bulemije, posttravmatske stresne motnje, itn.

Osnovne značilnosti SSRI so:

- (I) enostavno odmerjanje,
- (II) varnost (tudi pri prekomernem odmerjanju),
- (III) dobra prenosljivost.

Najpogostejši neželeni učinki SSRI so:

- (I) **gastrointestinalni**: siljenje na bruhanje, bruhanje, diareja, zaprtje, nespecifične bolečine,
- (II) **nevrolški**: nespečnost, nervoznost, nemir, vrtoglavica, glavoboli, anksioznost, včasih epileptični napadi,

- (III) **avtonomni**: potenje, suha usta, meglen vid,
- (IV) **spolne motnje**,
- (V) **alergične reakcije**.

3. Selektivni zaviralci privzema noradrenalina v presinaptične nevronske - NARI

V to skupino sodita **viloksazin** (pri nas ni registriran) in **reboksetin**.

Ker NARI zvišajo aktivnost noradrenalina, vplivajo na izboljšanje koncentracije, pozornosti, povečanje zanimanja za dogodke v okolju, energijo in voljo, odpravljajo občutek nemoči in brezupa. Ti antidepresivi so učinkoviti pri brezvoljnih, utrujenih in upočasjenih bolnikih, saj izboljšajo njihovo socialno funkcioniranje, predvsem družabnost. Uporabljajo se za zdravljenje depresivnih motenj, zlasti tistih z izrazitejšo utrujenostjo, apatijo, motnjo koncentracije, pozornosti, upočasnenostjo in socialno izolacijo.

Osnovne značilnosti NARI so:

- (I) dokaj ugodni neželeni učinki,
- (II) večja varnost kot pri HCA,
- (III) varni tudi v primerih prevelikega odmerjanja.

Najpogostejši neželeni učinki NARI so:

- (I) **gastrointestinalni**: dispepsija, siljenje na bruhanje,
- (II) **nevrolški**: glavoboli, vrtoglavica, nemir, nespečnost, nervoznost, razdražljivost, tremor, epileptični napadi,
- (III) **avtonomni**: potenje, suha usta,
- (IV) **alergični**.

4. Noradrenergični in selektivni serotonergični antidepresivi - NASSA

NASSA delujejo tako, da blokirajo α_2 -receptorje. Na ta način povečajo sproščanje noradrenalina in serotonina ter s tem aktivnost omenjenih transmitterjev.

Predstavnik NASSA sta **mianserin**, prvi antidepresiv iz te skupine, in novejši **mirtazapin**, ki ima močan antidepresivni učinek. Mianserin z blokado α_1 -receptorjev zniža krvni pritisk, medtem ko mirtazapin na krvni pritisk ne vpliva. Oba delujeta sedativno.

NASSA se uporabljajo za zdravljenje vseh vrst depresivnih motenj, zlasti pa agitiranih oblik z nespečnostjo in zmanjšanim apetitom, pri zdravljenju anksioznih motenj, pogojno lahko tudi pri opsesivno-kompulzivnih motnjah, posttravmatskem stresnem sindromu in kroničnemu bolečinskemu sindromu.

Sodijo med varne antidepresive.

Neželeni učinki NASSA so:

- (I) **nevrolški**: zaspanost, povečan apetit, vrtoglavica,
- (II) **avtonomni**: suha usta, meglen vid, potenje.

5. Serotonergični antidepresivi in inhibitorji privzema - SARI

SARI blokirajo serotoninske 2A (5-HT_{2A}) receptorje in inhibirajo privzem serotonina v presinaptične nevronske. Prvi antidepresiv iz te skupine je bil **trazodon**, novejši predstavnik pa je **nefazodon**, ki je v

redkih primerih hepatotoksičen in je zaradi tega v nekaterih državah umaknjen iz uporabe.

Terapevtske indikacije za antidepresive iz te skupine so vse depresivne motnje, zlasti tiste, pri katerih je bolj izražena anksioznost, motnje spanja in spolne disfunkcije, ter depresivne motnje, ki ne reagirajo več na SSRI.

Neželene učinki SARI so:

- (I) **trazodon**: sedacija, omotica, hipotenzija, siljenje na bruhanje, glavobol,
- (II) **nefazodon**: zaspanost, zmanjšan apetit, astenija, vrtoglavica, omotica, nespečnost, navzea, bruhanje, agitacija.

6. Zaviralci privzema serotonina in noradrenalina v presinaptične nevrone - SNRI

Prvi antidepresiv iz te skupine je bil **venlafaksin** (1994 leta), kasneje pa so sintetizirali še dva: **milnacipran** in **duloksetin**. Ta zdravila so učinkovitejša od SSRI in hitreje učinkujejo (7, 12). Inhibirajo privzem serotonina in noradrenalina, v manjši meri pa tudi dopamina v presinaptične nevrone. S tem zvišajo aktivnost omenjenih neurotransmiterjev. Z višanjem odmerkov je inhibicija privzema dopamina klinično opaznejša.

SNRI se uporabljajo pri vseh vrstah depresivnih motenj, generalizirani anksiozni motnji, socialni anksiozni motnji, panični motnji, prilagoditveni motnji in pri kroničnem bolečinskem sindromu.

Osnovne značilnosti SNRI so:

- (I) učinkovitost,
- (II) varnost, tudi pri prevelikem odmerjanju,
- (III) preprosto odmerjanje,
- (IV) ugoden profil neželenih učinkov,
- (V) dobra prenosljivost.

Neželene učinki so odvisni od tudi od odmerjanja. Najpogostejši so:

- (I) **običajni odmerki**: siljenje na bruhanje, nespečnost, bruhanje, agitacija, spolne motnje,
- (II) **višji odmerki**: vrtoglavica, glavobol, potenje, nemir, nervoznost, tahikardije, zmanjšan apetit, blago zvišan krvni pritisk.

7. Zaviralci privzema noradrenalina in dopamina v presinaptične nevrone - NDRI

Edini predstavnik te skupine je **bupropion** (1966 leta), ki z inhibicijo privzema noradrenalina in dopamina zviša njuno aktivnost. Izboljša pozornost, koncentracijo, poveča energijo, občutke zadovoljstva in motivacijo.

Uporablja se pri zdravljenju vseh oblik depresivnih motenj, nikotinomanije, debelosti, odvisnosti od nikotina in marihuane.

Pomembne značilnosti bupropiona so:

- (I) dobra prenosljivost pri bolnikih vseh starostnih skupin,
- (II) nima pomembnejšega vpliva na spolne funkcije,
- (III) ne povzroča sedacije,
- (IV) ne vpliva na telesno težo,
- (V) učinkovit pri zdravljenju nikotinomanije.

Najpogostejši neželeni učinki so:

- (I) **gastrointestinalni**: siljenje na bruhanje, zaprtje,
- (II) **nevrološki**: glavobol, nespečnost, nervoznost, tremor, nemir,
- (III) **avtonomni**: potenje, suha usta.

8. Pospeševalci privzema serotonina v presinaptične nevrone

S pospeševanjem privzema serotonina v presinaptične nevrone, se zmanjša aktivnost serotonina v sinaptični špranji. Edini predstavnik te skupine je **tianeptin**.

Terapevtske indikacije tianeptina so vse vrste depresivnih motenj in potencialno anksiozne motnje, kot so postravmatska stresna motnja, socialna anksiozna motnja in generalizirana anksiozna motnja.

Ker tianeptin ne vpliva na postsinaptični serotoninski sistem, α_1 -, H_1 in na muskarinske receptorje, ima ugoden profil neželenih učinkov.

9. Inhibitorji encima monoaminooksidaze - IMAO

Poznamo:

- (I) **ireverzibilne IMAO**, ki se umikajo iz klinične prakse, in
- (II) **reverzibilne IMAO**.

Irreverzibilni IMAO se delijo v dve skupini:

- (I) hidrazinski IMAO: **izokarboksazid**, **fenelzin**,
- (II) nehidrazinski IMAO: **tranilcipramin**.

So neselektivni.

Danes se zelo redko uporabljajo (rezistentne oblike depresivnih motenj, atipične depresivne motnje, v primerih, ko drugi antidepresivi ne učinkujejo).

Reverzibilni IMAO (RIMA) delno in kratkotrajno inhibirajo encim MAO-A, tako preprečijo presnovo serotonina, noradrenalina, adrenalina in delno dopamina. Posledica je povišana aktivnost omenjenih neurotransmiterjev. Predstavnik sta **moklobemid** in **brofaromin**.

RIMA se uporabljajo pri farmakoterapiji vseh oblik depresivnih motenj, generalizirani anksiozni motnji, socialni anksiozni motnji in postravmatski stresni motnji.

Značilnosti RIMA so:

- (I) ugoden profil neželenih učinkov,
- (II) varnost, tudi pri prevelikem odmerjanju,
- (III) dolgoročno ugoden vpliv na kognitivne funkcije.

Najpogostejši neželeni učinki RIMA so:

- (I) **gastrointestinalni**: diareja, siljenje na bruhanje,
- (II) **nevrološki**: nespečnost, nemir, agitacija, vrtoglavica, nervoznost, anksioznost,
- (III) **avtonomni**: potenje,
- (IV) **alergične reakcije**: srbečica.

10. Druga zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju depresivnih motenj

V to skupino sodijo zdravila z antidepresivnim učinkom, ki pa v prvi vrsti niso antidepresivi. Ne uporabljajo se v monoterapiji depresivnih

motenj, ampak kot dodatna terapija v kombinaciji z antidepresivi. Iz klinične prakse je ugotovljena njihova učinkovitost zlasti pri bolnikih, ki se le delno odzivajo na antidepresive, ali pa so rezistentni na uporabljeno antidepresivno farmakoterapijo.

Sem sodijo:

- (I) **litijev karbonat**,
- (II) **antiepileptiki**: lamotrigin, karbamazepin, gabapentin, topiramid,
- (III) **blokatorji Ca-kanalov**: nimodipin,
- (IV) **β-blokatorji**: pindolol,
- (V) **inhibitorji acetilholinesteraze (IAcHE)**,
- (VI) **atipični antipsihotiki**: aripiprazol, risperidon, kvetiapin, olanzapin,
- (VII) **prekurzorji serotonina**: triptofan,
- (VIII) **ščitnični hormoni**: tiroksin, trijodtironin,
- (IX) **anksiolitiki**: buspiron,
- (X) **kortikosteroidi**: deksametazon,
- (XI) **estrogeni hormoni**,
- (XII) **ketokonazol**,
- (XIII) **šentjanževka**,
- (XIV) **dopaminergiki**: pramipeksol, ropinirol.

5 Zaključek

Kljub tehnološkemu razvoju in višjemu materialnemu standardu je današnji človek vse bolj utrujen, tesnobno in depresivno bitje. Nova spoznanja na področju biologije depresivnih motenj, farmakogenomike in neuroplastičnosti sicer obljublajo nove antidepresive, učinkovitejše in varnejše, vendar se je potrebno zavedati, da je zdravljenje bolnika z depresivno motnjo znanje in umetnost hkrati. Znanje nam omogoča prepoznati klinične simptome, izbrati bolniku primerno zdravilo in ustrezno terapevtsko metodo. Umetnost pa je prisluhniti takemu bolniku, vzpostaviti empatijo, izluščiti in ločiti pomembno od manj pomembnega.

6 Literatura

1. Bazire S. Psychotropic drug directory 2001/02. Bath; The Bath Press. 2001; 1: 40-58.
2. Andreasen NC, Black DW. Mood disorders. V: Andreasen NC, Black DW, eds. Introductory textbook of psychiatry. 3rd ed. Washington – London: American Psychiatry Publishing, inc; 2001. 269-315.
3. Stein JD. Serotonergic neurocircuitry in mood and anxiety disorders. London – New York: Martin Dunitz; 2003. 1-12.
4. Rebolj K. Psihiatrični vademekum. Begunje; Psihiatrična bolnišnica. 2002. 121-215.
5. Folnegović-Šmalc V, Folnegović-Grošič P, Henigsberg N and al. Farmakoterapija depresija. Zagreb: Medicus; 2004. 31-39.
6. Terzič D. Antidepresivi in zdravljenje depresij z antidepresivi. Ljubljana; Psihiatrična klinika Polje. 2006. 7-14.
7. Rossenbaum JF, Covino J. Long-term treatment of depression. Medscape psychiatry Jul 2005. Dosegljivo na: www. Psychiatry. Medscape.com.
8. Geddes JR, Corney SM, Davies C and al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. Lancet 2003; 361: 653-61.
9. Poirier MF, Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment resistant depression. Brit J Psychiatry 1999; 175: 12-16.
10. Potter WZ, Manji KH, Rudorfer MV. Tricyclics and tetracyclics. Shatzberg AF, Nemeroff CB, eds. Textbook of psychopharmacology. 1st ed. Washington – London: American Psychiatric Press; 1995. 151-55.
11. Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. 1st ed. Codd: Professional communications, inc. 1996: 20-25.
12. Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Brit J Psych 2001; 178: 234-41.

Interakcije med zdravili za zdravljenje depresivne motnje in drugimi zdravili

Interactions between drugs for treatment of depressive disorders and other drugs

Robert Roškar

Povzetek: V prispevku so opisane neželene interakcije med antidepresivi in drugimi zdravili. V interakcije z resnimi kliničnimi posledicami pogosto vstopata dve skupini: selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina in triciklični antidepresivi. Pri selektivnih zaviralcih ponovnega privzema serotonina (zlasti fluoksetin in fluvoxamin) prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Zavirajo namreč aktivnost citokromnih P450 encimov, ki so pomembna pot metabolizma številnih drugih učinkovin. Do resnih neželenih učinkov vključno s serotoninim sindromom lahko pride tudi ob souporabi zdravil, ki imajo agonističen učinek na serotonin sistem. Pri tricikličnih antidepresivih so zaradi neselektivnega delovanja pogoste farmakodinamske interakcije. Pomembne so tudi interakcije na nivoju metabolizma, rezultat pa je ponavadi višja plazemska koncentracija tricikličnih antidepresivov. Tudi rastlinski pripravek šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki ima dokazan antidepresiven učinek, pogosto vstopa v interakcije z drugimi zdravili.

Ključne besede: antidepresivna zdravila, interakcije med zdravili, citokromi, serotoninim sindrom

Abstract: Adverse interaction between antidepressants and other drugs are described in this article. Tricyclic antidepressants and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are frequently involved in serious drug interactions. Pharmacokinetic interactions based on drug metabolism occur most often for SSRI. Especially fluvoxamine and fluoxetine are highly potent inhibitors of multiple cytochrome P450 enzymes, which are also important metabolic pathways for many other drugs. Serious adverse effects (serotonin syndrome) based on pharmacodynamic interactions may also occur if a serotonin agonist is coadministered with SSRI. For tricyclic antidepressants are characteristic pharmacodynamic interactions, but also pharmacokinetic interactions with other drugs are clinically important. The herb St John's wort (*Hypericum perforatum*), which has also an antidepressive effect, interacts with many other drugs.

Key words: antidepressant drugs, drug-drug interactions, cytochromes, serotonin syndrome

1 Uvod

Interakcija med zdravili je opredeljena kot merljiva sprememba narave, jakosti ali trajanja farmakološkega učinka določenega zdravila ob souporabi drugega zdravila. Nekatere interakcije so želeni in jih izkoriščamo v terapevtske namene, nekatere se klinično ne izražajo, nekatere se izražajo kot neželeni učinki zdravil. Posledice klinično pomembnih interakcij se lahko kažejo kot resni neželeni učinki, poslabšanje osnovne ali nastanek nove bolezni, slabše prenašanje zdravila, zmanjšanje učinkovitosti zdravila ali kot pojav abstinencijskih znakov (1).

Sodobna farmakoterapija je zaradi premika iz akutnega v kronično zdravljenje usmerjena v smer politerapije. Z uporabo večjega števila zdravil se zelo poveča tudi verjetnost za nastanek medsebojnih interakcij. Ker se z leti povečuje tudi tveganje za razvoj novih bolezni,

je še posebej izpostavljena populacija starostnikov (1,2). Tudi bolniki z depresivno motnjo so izpostavljena skupina, saj je verjetnost nastanka depresije večja pri bolnikih z drugimi kroničnimi boleznimi: parkinsonova bolezen (prevalenca je 51%), rak (42%), sladkorna bolezen (27%), krvnožilni zapleti (23%), miokardni infarkt (16%). Uporaba politerapije pri bolnikih je tudi posledica večjega obiska zdravstvenih ustanov in bolj doslednega simptomatskega zdravljenja. Navsezadnje so bolniki z depresivno motnjo tudi bolj dovzetni za ostale psihiatrične motnje (1).

2 Mehanizem interakcij in zdravili

Interakcije med zdravili razdelimo na farmakodinamske (FD) in farmakokinetične (FK). Lahko so tudi mešane etologije, ki vključujejo

tako ene kakor tudi druge. Učinek interakcije med zdravili je lahko sinergističen (1+1>2), antagonističen (1+1<2), aditiven (1+1=2) ali nepričakovan glede na znane učinke obeh zdravil (idiosinkratska reakcija) (3-5).

FD interakcije nastopijo takrat, ko je na mestu delovanja učinek ene učinkovine spremenjen zaradi prisotnosti druge. Pojavijo se lahko na nivoju receptorja, kjer gre za tekmovalno za vezavna mesta in je nastali učinek aditiven ali antagonističen (npr. sedativen učinek TCA). Do FD interakcij prihaja tudi, ko delujeta učinkovini po različnih mehanizmih na isti sistem (npr. SSRI in zaviralci MAO na serotoninski sistem). Pogosto pa je mehanizem interakcij bolj posreden in je posledica spremenjenih fizioloških pogojev (npr. digoksin in učinkovina, ki povzroča hipokaliemijo). To vrsto interakcij je težje napovedati (1,4,6).

Farmakokinetične interakcije nastopijo kadar ena učinkovina spremeni farmakokinetični profil druge učinkovine, posledica tega pa je spremenjena koncentracija učinkovine na mestu delovanja. FK interakcije potekajo na nivoju absorpcije, distribucije, metabolizma in eliminacije. Na nivoju absorpcije so klinično pomembne interakcije najpogosteje posledica tvorbe netopnega kompleksa s keliranjem ali

adsorpcijo učinkovine. Tudi učinkovine, ki spremenijo želodčni pH, čas praznjenja in motiliteto prebavnega trakta, lahko vplivajo na adsorpcijo drugih učinkovin. Pomembno vlogo ima tudi ekskretorni prenašalec P-glikoprotein, katerega indukcija ali inhibicija lahko spremeni obseg absorpcije (2,4,6).

Interakcije na osnovi distribucije so zelo redke. Pojavijo se lahko, če je učinkovina vezana na plazemske proteine v visokih odstotkih in ima ozek terapevtski indeks (npr. fenitoin) (2).

Spremembe v metabolizmu učinkovin so najpogostejši vzrok klinično pomembnih interakcij. Metabolizem učinkovin poteka v dveh fazah, pri čemer se v prvi učinkovina metabolizira do manj toksične in hidrofilnejše oblike. V drugi fazi pa poteka konjugacija do dobrotopnih metabolitov, ki se izločajo iz telesa. V prvi fazi metabolizma ima pomembno vlogo sistem encimov citokrom P450 (CYP), ki je tudi odgovoren za večino FK interakcij med zdravili. CYP je naddružina encimov, sestavljena iz približno 30 izoencimov. Najpomembnejši za metabolizem učinkovin so CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, CYP2C9 in CYP2C19. Do interakcij prihaja, ko dve učinkovini tekmuje za isti izoencim oziroma je ena zaviralec tega encima. V tem primeru se učinkovina-substrat počasneje metabolizira. Po drugi strani pa

Preglednica 1: Mehanizem delovanja in CYP metabolizem antidepresivov (4,5,7-12).

Table 1: Mechanism of action and CYP metabolism of antidepressants (4,5,7-12).

Mehanizem delovanja	Učinkovine	Metabolizem z encimi CYP									
		1A2		2C9		2C19		2D6		3A4	
neselektivni zaviralci ponovnega privzema monoaminov (TCA)	amitriptilin	I		I		I		II		I	
	doksepin	II		-		-		II		I	
	klomipramin	II		-		II		II	1	I	
	maprotilin ¹	-		-		-		II		-	
selektivni zaviralci ponovnega privzema 5-HT (SSRI)	citalopram	-		-		II		I		II	
	escitalopram	-		-		II		-		II	
	fluoksetin	I	1	II		I	1	II	2	I	1
	fluvoksamin	II	2	-		-	2	II		-	1
	paroksetin	-		-		-		II	2	-	
	sertralin	-		I		II	1	II	1	I	
zaviralci ponovnega privzema NA in 5-HT	duloksetin	II		-		-		II	1	-	
	venlafaksin	-		I		I		II		II	
zaviralci ponovnega privzema NA	reboksetin	-		-		-		-		I	
povečanje ponovnega privzema 5-HT	tianeptin*										
blokada α_2 , 5-HT ₂ in 5-HT ₃ receptorjev	mirtazapin	II		I		-		II		II	
selektivni zaviralci monoamino oksidaz A	moklobemid	-		-		II		II		-	
šibki zaviralci privzema NA in 5-HT, blokada receptorjev	šentjanževka ² (hiperforin)										+

¹ je selektivni zaviralec noradrenalina, a ima podoben profil neželenih učinkov kot TCA;

² zdravilo rastlinskega izvora; NA – noradrenalin; 5-HT – serotonin; α_2 – adrenergični receptor;

* se ne metabolizira kot ostali; + indukcija encima; v osenčenem stolpcu je označena sposobnost inhibicije (1-zmerna, 2-močna), v neosenčenem so substrati za posamezen encim (I - klinično nepomembna, II – interakcija je verjetno klinično pomembna).

induktorji encimov pospešijo metabolizem in posledično znižajo plazemsko koncentracijo učinkovin. Ker gre pri encimski indukciji za stimulacijo biosinteze encima, je časovno zamaknjen nastanek, podaljšano pa tudi trajanje interakcije. Indukcija je v klinični praksi manj pogosta kot inhibicija (2,4,6).

Interakcije med učinkovinami lahko potekajo tudi na nivoju eliminacije, zlasti preko tubulne reabsorpcije (sprememba pH urina) ali sekrecije (vpliv na P-glikoprotein), kar lahko prav tako vpliva na plazemske koncentracije učinkovin (2).

3 Zdravila za zdravljenje depresivne motnje

Antidepresivi so heterogena skupina zdravil z različnimi mehanizmi delovanja, skupno pa jim je ugodno delovanje na simptome depresije. Etologijo nastanka depresije je dokaj nejasna, obstajajo pa različne hipoteze. Monoaminska teorija, ki se povezuje s pomanjkanjem monoaminskih nevrotansmitorjev v centralnem živčnem sistemu, je še vedno najbolj uspešna za terapevtski pristop zdravljenja depresije (7). Večina zdravil namreč deluje po tem mehanizmu (preglednica 1). Edina izjema je tianeptin, ki za razliko od ostalih antidepresivov deluje v smeri zmanjšanja koncentracije serotonina v sinapsi.

Na osnovi mehanizma delovanja učinkovin je mogoče tudi napovedovati potencialne FD interakcije. Ker v FD interakcije pogosto vstopajo učinkovine z enakim mehanizmom delovanja, je večje tveganje za pojav interakcij v primeru, ko učinkovine v terapevtskih koncentracijah delujejo tudi na druge sisteme (npr. TCA).

Predvidljiva in pogosto dokumentirana je interakcija ob sočasni uporabi različnih učinkovin, ki vse delujejo na serotoninski sistem. Gre za aditivno interakcijo, ki preko kopičenja serotonina v osrednjem in perifernem živčevju vodi v neželene učinke, od blagih pa vse do resnih, ki se lahko končajo tudi s smrtjo bolnika. Ta izid je prej posledica interakcij med učinkovinami kot pa le neželeni učinek zdravila. Ker se le pri manjšem deležu bolnikov pojavijo neželeni učinki, sklepamo da ne gre samo za enostavno aditivno interakcijo, ampak so vključeni tudi drugi dejavniki (13).

Znaki serotoninske toksičnosti se kažejo na treh nivojih: v spremenjenem mentalnem statusu (agitacija, zmedenost, manija), v hiperaktivnosti avtonomnega živčnega sistema (znojenje, diareja, vročina, drgetanje) in v živčno-mišičnih spremembah (hiperrefleksija, mioklonus, tremor). Če so prisotni vsaj trije znaki govorimo o serotoninskem sindromu. Ponavadi se pojavijo resni znaki, če kombiniramo zdravila z različnimi mehanizmi delovanja na serotoninski sistem (npr. SSRI in zaviralci MAO). Serotoninski sindrom nastane zelo hitro po aplikaciji (nekaj minut - 24 ur) in potrebno je takojšnje ukrepanje. V prvi vrsti prenehanje jemanja zdravil, potrebna je tudi dodatna zdravniška pomoč, ki je odvisna od intenzitete znakov. Pri pojavu agitacije se dajejo benzodiazepini, pri zmernih oblikah je koristen tudi antagonist serotonina ciproheptadin. Zelo nevarna hipertermija (>41°C) in mišična rigidnost pa zahtevata agresivnejšo intervencijo s sedacijo, mišično paralizo in orotrahealno intubacijo (13,14).

Večina najpomembnejših interakcij antidepresivov poteka na nivoju metabolizma. V preglednici 1 so zbrani substrati za najpomembnejše CYP, podani pa so tudi zaviralci, ki lahko vstopajo v klinično

pomembne interakcije med učinkovinami. Verjetnost za nastanek interakcij je manjša v primeru ko poteka metabolizem po različnih poteh (preglednica 1, SSRI), saj so takrat možne alternativne poti metabolizma, če je en CYP inhibiran. Pri medsebojnih interakcijah je potrebno upoštevati ne le kako druge učinkovine vplivajo na izbrano učinkovino (npr. antidepresiv), ampak tudi kako antidepresiv vpliva na metabolizem ostalih učinkovin. Ker sta fluvoksamin in fluoksetin tudi močna zaviralca CYP encimov, predstavlja njuna uporaba velik potencial za nastanek interakcij z drugimi učinkovinami (8).

4 Pregled interakcij med antidepresivi in ostalimi zdravili

V nadaljevanju je podan pregled najpomembnejših interakcij znotraj skupine antidepresivov. Iskanje klinično pomembnih interakcij je potekalo zlasti preko nekaterih preglednih zbirk interakcij med zdravili (3,4,6,15-17). Antidepresivi so razporejeni glede na ATC klasifikacijo v štiri skupine (12).

4.1 Triciklični antidepresivi

Veliko interakcij z ostalimi učinkovinami je farmakodinamske narave. TCA namreč poleg zaviranja ponovnega prevzema noradrenalina, dopamina in serotonina delujejo tudi na muskarinske holinergerične receptorje (M1), histaminske (H1) in adrenergične (α 1) receptorje v centralnem in perifernem živčevju. Blokada teh receptorjev povzroča številne neželene učinke in interakcije z učinkovinami, ki delujejo na iste sisteme. TCA se večinoma metabolizirajo preko encima CYP2D6, kar je tudi vzrok nekaterih FK interakcij (preglednica 2).

4.2 Selektivni zaviralci privzema serotonina

Zaradi primerljive učinkovitosti in boljšega profila neželenih učinkov v primerjavi s TCA je postala ta skupina zdravil najbolj upoštevana v sodobni terapiji depresivne motnje. SSRI delujejo selektivno na serotoninski sistem, a kljub temu pogosto stopajo v interakcije z drugimi zdravili, predvsem na nivoju metabolizma. Najbolj pogost vzrok resne in potencialno smrtne interakcije je kombinacija SSRI in zaviralcev MAO (FD interakcija, poglavje 3). Zaradi nevarnosti aditivnega delovanja se je potrebno izogibati tudi sočasni uporabi drugih antidepresivov, ki delujejo na serotoninski sistem, pa čeprav so se v nekaterih kliničnih študijah pojavili koristni učinki takega zdravljenja. Pri souporabi drugih učinkovin s serotoninergerično aktivnostjo je tveganje za nastanek serotoninskega sindroma manjše, vendar njihova uporaba kljub temu ni priporočljiva (preglednica 3). Ker so SSRI substrati za več različnih CYP encimov in se torej metabolizirajo po različnih poteh (preglednica 1), le v redkih primerih druge učinkovine vplivajo plazemske koncentracije SSRI in posledično na rezultat zdravljenja. Po drugi strani pa so SSRI močni zaviralci CYP in tako vstopajo v interakcije s številnimi učinkovinami. Klinično pomembne interakcije so predvsem z učinkovinami z ozkim terapevtskim oknom in s tistimi, ki se v večjem obsegu metabolizirajo po istih metabolnih poteh (preglednica 4). V največ tovrstnih interakcij vstopata fluvoksamin in fluoksetin, v najmanj pa escitalopram in citalopram.

Preglednica 2: Interakcije tricikličnih antidepresivov z drugimi učinkovinami
Table 2: Interactions of tricyclic antidepressants with other drugs

Učinkovina	Mehanizem	Posledica	Ukrepanje
SSRI, duloksetin	Inhibicija mtb TCA, aditiven učinek na serotoninški sistem.	↑ toksični učinek (motnje ritma, tudi serotoninški sindrom).	Spremljanje kliničnih znakov ter prilagoditev odmerka. Pri uporabi fluksetina zmanjšati odmere do 75%.
flukonazol, olanzapin, ritonavir, valprojska kislina, sok grenivke*	Inhibicija mtb.	↑ neželeni učinki TCA.	Spremljanje plazemske koncentracije TCA in po potrebi prilagoditi odmere.
karbamazepin	Tekmovanje za iste metabolne encime. Indukcija mtb TCA.	Toksični učinki karbamazepina in ↓ terapevtskega učinka TCA.	Spremljanje koncentracij obeh učinkovin. Prilagoditi odmere.
rifampicin	Indukcija mtb TCA.	↓ terapevtski učinek TCA	Spremljanje plazemske koncentracije TCA in po potrebi prilagoditi odmere.
šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>)	Indukcija mtb TCA, aditivno serotoninergično delovanje.	↓ terapevtski učinek, teoretična možnost nastanka ser. sindroma.	Izogibati se uporabi.
fenitoin	Neznan, poviša se koncentracija fenitoina.	Toksični učinki fenitoina. Dodatno se ↑ verjetnost konvulzij.	Spremljanje plazemske koncentracije fenitoina. Po potrebi prilagoditi odmere.
zaviralci MAO (tudi moklobemid)	Mehanizem ni razjasnen.	Hipertenzivna kriza, konvulzije, tudi smrt.	Souporaba je kontraindicirana.
klonidin	Antagonistično delovanje na receptorskem mestu.	Ogrožujoč porast krvnega tlaka.	Izogibati se kombinaciji. Izbira drugega antihipertenziva ali antidepresiva.
adrenalin, nordrenalin in drugi direktni simpatomimetiki	Zaviranje privzema noradrenalina v adrenergični nevron.	Močno ↑ kardiovaskularni učinek po I.V. aplikacij.	Izogibati se sočasni uporabi. Spremljati kardiovaskularni status bolnika ter hkrati značilno zmanjšati odmere učinkovine.
kinoloni (gati-, moksi-, levo-, spar-floksacin), tudi antimalariki, antipsihotiki, antiaritmiki	Podaljšan QT interval.	Življensko ogrožujoče ventrikularne aritmije (torsade de pointes)	Izogibati se uporabi. Sparfloksacin je kontraindiciran.
antiholinergiki: antiemetiki, antihistaminiki, antiparkinsoniki, antipsihotiki	Aditiven antiholinergičen učinek na receptorjih.	↑ antiholinergičnih učinkov.	Izogibati se uporabi. Toksičnost je izrazita pri starejših bolnikih.
zaviralci OŽS: narkotiki, antipsihotiki, antihistaminiki, benzodiazepini	Aditiven sedativen učinek.	↑ sedacija in prizadetost psihomotornih funkcij.	Previdnost pri uporabi, zmanjšana sposobnost upravljanja vozil.
alkohol*	Sinergističen sedativen učinek, tudi indukcija mtb.	↑ sedacija in prizadetost psihomotornih funkcij. ↓ terapevtskega učinka TCA.	Zelo omejiti pitje alkohola.
tramadol	Potenciran nevroekscitatorni učinek.	↑ tveganje za konvulzije.	Pri souporabi zdravi se je potrebno zavedati možnosti konvulzij.
sulfonamidni antidiabetiki, derivati sečnine	TCA potencira hipoglikemični učinek.	Hipoglikemija.	Merjenje krvnega sladkorja in prilagoditev odmerka.

mtb-metabolizem; * ni učinkovina; OŽS-osrednji živčni sistem;

4.3. Zaviralci monoamino oksidaz tipa A

Moklobemid je reverzibilni zaviralec monoaminske oksidaze A. Zaradi selektivnega delovanja ne vstopa v tako številne in resne interakcije kot klasični neselektivni zaviralci MAO. Kontraindiciran je ob sočasni uporabi s selegilinom, (selektiven zaviralec MAO tipa B) in antidepresivi, ki lahko povzročijo serotoninški sindrom. Izogibati se je potrebno tudi souporabi drugih učinkovin, ki lahko vodijo v to stanje

(agonisti serotonina, preglednica 3). Bolniki morajo biti previdni pri hkratni uporabi simpatomimetikov (npr. efedrin, psevdoefedrin), ker lahko povzročajo potenciran hipertenzivni učinek. Metoprolol in nifedipin pa po drugi strani dodatno znižujeta krvni tlak v kombinaciji z moklobemidom. Zdravljenje z moklobemidom ne zahteva posebnih omejitev glede vnosa hrane. Hipertenzivna kriza zaradi vnosa tiramina, je manj verjetna, saj ga razgrajuje prosta MAO tipa B. Kljub

Preglednica 3: Interakcije SSRI z drugimi učinkovinami: spremenjen klinični učinek SSRI

Table 3: Interactions of SSRI with other drugs: altered clinical effects of SSRI

Učinkovina	Mehanizem	Posledica	Ukrepanje
ostali antidepresivi (TCA, duloksetin, venlafaksin, šentjanževka)	Aditiven učinek na serotoninski sistem.	Možnost nastanka ser. sindoma.	Skrbno spremljanje bolnika. Takojšnje ukrepanje v primeru znakov ser. sindroma.
zaviralci MAO (vključno z moklobemidom in linezolidom)	Zavirajo razgradnjo monoaminov (hitra akumulacija serotonina).	Možnost nastanka ser. sindoma.	Kontraindicirani; po prekinitvi terapije počakati vsaj 14 (1) dni preden uporabimo SSRI
selektivni 5-HT ₁ agonisti (npr. sumatriptan)	Agonisti serotonina.	↑ tveganje za ser. sindoma.	Izogibati se sočasni uporabi.
metoklopramid, sibutramin	Agonističen serotoninski učinek.	↑ tveganje za ser. sindoma.	Skrbno spremljanje bolnika. Takojšnje ukrepanje v primeru znakov ser. sindoma.
dektrometorfan	Serotonergični učinek; lahko dodatno potenciran, saj SSRI inhibira mtb dektrometorfana.	Toksični znaki, npr. halucinacije.	Zamenjava dekstromorfana z drugim zdravilom proti kašlju.
narkotični analgetiki (petidin, pentazocin, tramadol)	Neznan, najverjetneje aditiven serotoninski učinek.	↑ tveganje za nastanek ser. sindroma, pri tramadolu tudi verjetnost konvulzij.	Spremljanje bolnika na morebitne znake serotoninske toksičnosti.
triptofan*	Triptofan je prekurzor nastanka serotonina; mogoče deluje tudi na serotoninske receptorje	Znaki centralne in periferne toksičnosti.	Prekinitvev uporabe triptofana v primeru pojava neželenih učinkov.
litij	Neznan; litij lahko poveča učinek SSRI, tudi vpliv SSRI na toksičnost litija.	↑ nevrotoksičnosti, tudi ↑ verjetnost ser. sindroma.	Spremljanje bolnika na morebitne znake nevrotoksičnosti/ser. sindroma.
cikloheptadin	Antagonist serotonina.	↓ je lahko učinek SSRI.	Spremljanje učinkovitosti zdravljenja.
simpatomimetiki (dekstro-, met-amfetamin, fentermin)	Neznan.	Potenciranje simpatomimetičnih učinkov in ↑ tveganje za ser. sindrom.	Izogibati se kombinaciji. V primeru uporabe pa skrbno spremljati bolnika in po potrebi prilagoditi odmerke.
eritromicin, klaritromicin in ritonavir	Verjetno inhibicija mtb SSRI.	↓ očistek SSRI in večja verjetnost neželenih učinkov.	Izogibati se sočasni uporabi. Prilagoditi odmerke SSRI in skrbno spremljati bolnika.

mtb – metabolizem; * ni učinkovina;

temu je potrebno omejiti vnos hrane, bogate s tiraminom in/ali zaužiti zdravilo po obroku hrane.

4.4 Drugi antidepresivi

Duloksetin in venlafaksin sta zaviralca privzema noradrenalina in serotonina. FD interakcije **venlafaksina** so podobne kot pri SSRI. Zaviralci MAO so kontraindicirani, uporabi učinkovin s serotonergično aktivnostjo pa se je potrebno izogibati (agonisti serotonina, preglednica 3). Pri souporabi TCA so poleg večjega tveganja za nastanek serotoninskega sindroma izraženi tudi antiholinergični učinki. Zaradi aditivnega delovanja na nivoju noradrenalinskega sistema je potrebna tudi previdnost pri uporabi amoksitina. Ker venlafaksin okrepi učinek varfarina, je potrebno pri bolnikih na antikoagulantni terapiji spremljati protrombinski čas. Venlafaksin zviša plazemski nivo nekaterih antipsihotikov, klinično se

ta interakcija izraža pri haloperidolu in včasih pri klopazinu. Ostale interakcije na nivoju metabolizma niso klinično pomembne.

Duloksetin je nova učinkovina, zato tudi ni večjega števila dokumentiranih interakcij. Duloksetin je kontraindiciran ob sočasni uporabi zaviralcev MAO. Zaradi tveganja za nastanek serotoninskega sindroma se priporoča previdnost pri souporabi zdravil s serotonergično aktivnostjo (serotoninski agonisti, preglednica 3). Izogibati se je potrebno uporabi zdravil, ki so zaviralci encimov CYP1A2 in CYP2D6. Fuvoksamin (zaviralec CYP1A2) po enkratnem odmerku zniža očistek duloksetina za 77%. Zato se ne sme dajati duloksetina skupaj z močnimi zaviralci tega encima, kot so fluvoksamin, ciprofloksacin in enoksacin. Previdnost je potrebna tudi pri uporabi zdravil, ki so močni zaviralci encima CYP2D6. Po drugi strani pa lahko duloksetin kot zaviralec CYP2D6 vpliva na druge učinkovine. Posebna pozornost je potrebna pri souporabi učinkovin z ozkim terapevtskim indeksom (npr. tioridazin). Študije so tudi

Preglednica 4: Interakcije SSRI z drugimi učinkovinami: spremenjeni klinični učinki drugih učinkovin
Table 4: Interactions of SSRI with other drugs: altered clinical effects of other drugs

Učinkovina	Posledica	Ukrepanje
ciklosporin, fenitoin, karbamazepin, valprojska kislina, varfarin, TCA	Zaradi inhibicije mtb je ↓ očistek učinkovin ter nastanek neželenih učinkov. Nastanejo lahko resni zapleti.	1. Spremljanje plazemskih koncentracij učinkovin in/ali kliničnih znakov bolnika.
antipsihotiki (klozapin, haloperidol, risperidon, tioridazin); benzodiazepini (alprazolam, midazepam, diazepam)	Nastanejo lahko resni zapleti: ser. sindrom (risperidon), ventrikularne aritmije in nenadna smrt (tioridazin). ↑ sedacija ob souporabi benzodiazepinov in fluoksetina	2. Po potrebi prilagoditi odmerek.
beta blokatorji (metoprolol, propafenon, propranolol) kalcijevi antagonisti (nifedipin, verapamil)	Neželeni učinki na krvni tlak in srčno funkcijo.	3. Izbira drugega SSRI (citalopram) ali zamenjava učinkovine.
kinidin, metadon, olanzapin, takrin, teofilin, tizanidin, tolbutamid	Klinično pomembne interakcije samo s fluvoksaminom.	

pokazale, da imajo kadilci v primerjavi z nekadilci skoraj za 50% nižje plazemske koncentracije duloksetina (posledica indukcije CYP1A2).

Reboksetin je novejšo zdravilo z malo interakcijam. Klinično pomembne interakcije so bile ugotovljene v kombinaciji z močnimi zaviralci metabolizma CYP3A4 encimov (višja plazemska koncentracija reboksetina). Zato se je potrebno tudi izogibati sočasni uporabi azolnih antimikotikov (ketokonazol), makrolidnih antibiotikov (eritromicin), HIV-proteaznih inhibitorjev (ritonavir, indinavir) in SSRI (fluvoksamin). Zaradi potencialnega tveganja nastanka neželenih učinkov, podobnim tiraminski reakciji, se je potrebno izogibati uporabi zaviralcev MAO. Aditivni farmakološki učinek (povišan krvni tlak) lahko pričakujemo ob uporabi ergot alkaloidov. V kliničnih študijah še ni bilo ocenjenih interakcij reboksetina z drugimi antidepresivi.

Mirtazapin je noradrenalsko-serotoninski modulator, ki deluje tudi na histaminske receptorje. Izogibati se je potrebno souporabi učinkovin, ki delujejo na serotoninski sistem, ker zaradi potenciranja učinkov povečajo tveganje za serotoninski sindrom (preglednica 3). Ob souporabi učinkovin, ki delujejo sedativno (benzodiazepini, antipsihotiki, narkotični analgetiki, TCA, nekateri antihistaminiki), potencirajo sedacijo in povečajo prizadetost psihomotornih funkcij. Tudi alkohol potencira te učinke. Izogibati se je potrebno tudi antihipertenzivom, ki delujejo kot agonisti α -2 adrenergičnih receptorjev (npr. klonidin). Antagonizem mirtazapina na receptorskem mestu lahko vodi do nekontroliranega povečanja krvnega tlaka. FK interakcije z drugimi zdravili potekajo predvsem preko CYP3A4 metabolizma. Tako induktorji (karbamazepin, fenitoin, rifampicin) kot tudi močni zaviralci (glej reboksetin) encimskega sistema spremenijo plazemski nivo mirtazapina. Ob sočasni uporabi teh učinkovin je potrebno prilagoditi odmerek mirtazapina.

Tianeptin se v farmakološkem delovanju razlikuje od ostalih antidepresivov, saj namreč pospešuje privzem serotonina. Učinek, ki stoji za antidepresivnim delovanjem pa še vedno ni pojasnjen. Narejenih je bilo zelo malo študij o interakcijah z drugimi zdravili. V povzetku glavnih značilnosti zdravila je navedeno, da je kombinacija tiapentina z neselektivnimi zaviralci MAO absolutno kontraindicirana. Potrebna je večja previdnost pri sočasni uporabi drugih zaviralcev centralnega živčnega sistema. Prepovedano je tudi uživanje alkohola

med zdravljenjem s tianeptinom. Tianeptin ne vstopa v interakcije z drugimi učinkovinami na nivoju metabolizma (18).

Šentjanževka (*Hypericum perforatum*) je zdravilo rastlinskega izvora in vstopa v interakcije s številnimi učinkovinami. Ker ima serotoninergične lastnosti (aktivni komponenti hiperforin in hipericin), se zlasti v kombinaciji s SSRI poveča tveganje za nastanek serotoninskega sindroma. Primarno pa prihaja do FK interakcij šentjanževke z drugimi učinkovinami na nivo indukcije metabolizma CYP3A4, inducira lahko tudi P-glikoprotein (19). Nižja koncentracija učinkovin na mestu delovanja je lahko rezultat tovrstnih interakcij. Klinično so najpomembnejše interakcije šentjanževke z: imunosupresivi, proteaznimi inhibitorji, peroralnimi kontraceptivi, varfarinom, digoksinom, teofilinom, TCA, verapamilom ter nekaterimi benzodiazepini in statini. Izogibati se je potrebno sočasnemu jemanju teh učinkovin in šentjanževke. V primeru uporabe pa prilagoditi odmerek in spremljati terapevtsko učinkovitost zdravila.

5 Zaključek

TCA in SSRI med antidepresivi najpogosteje vstopajo v interakcije z drugimi zdravili. Za TCA so značilne predvsem farmakodinamske interakcije, saj delujejo neselektivno na različne nevrotransmitske sisteme. Pri SSRI prevladujejo farmakokinetične interakcije na osnovi metabolizma. Največkrat sta v medsebojnih interakcijah z drugimi učinkovinami udeležena fluvoksamin in fluoksetin, najmanjkrat pa escitalopram in citalopram. Sočasna uporaba različnih antidepresivov ali drugih učinkovin s serotoninsko aktivnostjo lahko zaradi aditivnega farmakodinamičnega učinka povzroči resne neželene učinke (serotoninski sindrom) ali celo smrti bolnikov. Tudi rastlinski pripravek šentjanževka (*Hypericum perforatum*), ki ima dokazan antidepresiven učinek, pogosto vstopa v interakcije z drugimi učinkovinami.

Spremenjena terapevtska učinkovitost ali pojav neželenih učinkov zaradi medsebojnih interakcij se izraža različno intenzivno pri različnih bolnikih. Pojavnost je odvisna od individualnih lastnosti (stopnja bolezni, starost, genetski polimorfizem), navad bolnika (alkohol, kajenje, hrana) ter od števila zdravil, ki jih jemlje (1,3). Zavedati se je treba, da je nadzor nad možnimi interakcijami

zmanjšani tudi zaradi souporabe OTC in zeliščnih pripravkov (npr. šentjanževka). Zato je pri posameznem bolniku potrebno izbrati individualiziran pristop s spremljanjem kliničnih učinkov zdravljenja, ter po potrebi prilagoditi odmerke ali zamenjati posamezno zdravilo.

6. Literatura

1. Preskorn S.H., Flockhart D. 2006 Guide to psychiatric drug interaction. *Primary Psychiatry* 2006; 13(4):35-64.
2. Manzi S.F., Shannon M. Drug interaction – a review. *Clin. Pediatr. Emerg. Med.* 2005; 6(2): 93-102.
3. Tatro D.S. Drug interaction facts 2006, Wolters Kluwer Health, ZDA, 2006.
4. Bachmann K.A., Lewis J.D., Fuller M.A. et al. Drug interaction handbook, 2nd ed., Lexi-Comp, Hudson, Ohio, 2004.
5. Brunton L.L., Lazo J.S., Parker K.L. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11th ed., McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2006: 121-124, 429-459.
6. Stockley I.H. Stockley's drug interactions, 7th ed., Pharmaceutical Press, London, 2006.
7. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. et al. *Pharmacology*, 5th ed., Churchill Livingstone, 2003: 535-549.
8. Ereshefsky L., Jhee S., Grothe D. Antidepressant drug-drug interaction profile update. *Drugs* 2005; 6(6): 323-336.
9. Hiemke C., Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol. Ther.* 2000; 85:11-28.
10. Caccia S. Metabolism of the newer antidepressant. *Clin. Pharmacokinet.* 1998; 34(4):281-302.
11. <http://medicine.iupui.edu/flockhart/> (dostopano september 2006).
12. Register zdravil Republike Slovenije. Ministrstvo za zdravje, Ljubljana, 2005.
13. Boyer E.W., Shannon M. The serotonin syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352:1112-1120.
14. Robinson D.S. Serotonin syndrome. *Primary Psychiatry* 2006; 13(8):36-38.
15. Baza podatkov o zdravilih, Agencija RS za zdravila. Povzetki glavnih značilnosti zdravil: www.zdravila.net, (dostopano september 2006).
16. www.holisticonline.com (dostopano september 2006).
17. www.RxList.com (dostopano september 2006).
18. www.tianeptine.com (dostopano september 2006).
19. Williamson E.M. Drug interaction between herbal and prescription medicines. *Drug Safety* 2003; 26(15):1075-1092.

Depresija in posebne populacijske skupine

Depression and distinct population groups

Jure Koprivšek

Povzetek: Depresija je v vrhu med najpogostejšimi kroničnimi obolenji obravnavanimi v splošni medicini. Pri pacientih se lahko pojavlja kot samostojno obolenje ali hkrati z drugimi obolenji. Govorimo o sopojuvnosti oz. o komorbidnosti, kar dodatno otežuje in zapleta njeno prepoznavanje, posledično ni vedno zdravljena ali pa je zdravljenje neustrezno. Namen prispevka je pregled posameznih populacijskih skupin ljudi, in sicer bolnikov z različnimi kroničnimi obolenji v povezavi z depresijo in opis verjetnih mehanizmov teh povezav.

Ključne besede: depresija, sopojuvnost, telesne bolezni, prepoznavanje, diagnostika.

Abstract: Depression is one of the most prevalent chronic medical conditions treated in general practice. It could be present as an autonomous or comorbid condition. In latter case depression is not always recognised, thus not or unproprietly treated. Purpose of this article is overview of distinct population groups – patients with chronic medical conditions in relation with depression, and plausible underlying mechanisms of this relations.

Keywords: depression, comorbidity, chronic medical conditions, recognition, diagnostics.

1. Uvod

Kljub pogostejšemu informiranju strokovne in laične javnosti o depresiji v zadnjih letih (desetletjih), je depresija še vedno velikokrat neprepoznana in posledično nezdravljena. Na nivoju primarnega zdravstva je po ocenah neprepoznanih polovica bolnikov z depresijo, od prepoznanih pa jih je največ desetina zdravljena v skladu s smernicami (1,2,3), obdobje med pričetkom prvih simptomov do ustreznega zdravljenja je več let (4). Rezultati nemške raziskave Depression 2000 (5) (vključenih 412 zdravnikov splošne medicine in več kot 15 000 njihovih pacientov) so pokazali, da je bila depresija (po diagnostičnih kriterijih Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV ed., DSM-IV) prisotna pri 11% bolnikov, zdravniki so pri dveh tretjinah le teh prepoznali klinično pomembno »duševno« motnjo, le 39% bolnikov je dobilo diagnozo depresije, 16% pa sum na »mogočo« depresijo. Prepoznavanje je bilo boljše pri bolnikih z anamnezo predhodne epizode ali zdravljenja, pri izrečenih samomorilnih mislih ter pri depresivnem razpoloženju kot prvi pritožbi, slabše pa pri bolnikih moškega spola in mlajših od 40 let.

Ob ocenah, da pojavnost depresije postopoma narašča in da je do leta 2020 pričakovati, da bo med kroničnimi obolenji po pogostnosti na drugem mestu za boleznimi srca in ožilja (6), sta pomembna naslednja podatka. Sedem od desetih obiskov bolnikov v splošni ambulanti je povezano s kroničnimi boleznimi, podatki pa kaže na njihovo sopojavljanje z depresijo. V tej populaciji je delež depresivnih bolnikov višji kot med neprizadetimi s kroničnimi obolenji (7). To zapleta nadaljnji potek obeh obolenj, nezdravljena depresija napreduje, se slabša in še dodatno bremeni bolnika in njegovo okolje.

Povezava depresije z »telesnim« obolenjem ni omejena samo na depresijo kot posledico tega obolenja. Vpliva lahko na vedenje, ki pripomore k nastanku obolenja ali ga, ko je že prisotno, stopnjuje (zloraba psihoaktivnih snovi, opustitev telesne dejavnosti, prekomerno in neustrezno prehranjevanje ipd.) (8). Lahko vpliva na dojetje samega obolenja (9), na nivo oviranosti zaradi bolezni (10) in na sodelovanje bolnika pri zdravljenju (11), s posledično podaljšanim obdobjem do vzpostavitve izboljšanja (12). Seveda ne smemo prezreti zdravil, za katera vemo, da lahko povzročajo ali poslabšajo depresijo, njihova uporaba pa je pogosta pri kroničnih obolenjih (13) (tabela 1). Enaka pozornost mora veljati tudi interakcijam med zdravili, ki jih takšni bolniki prejemajo.

Tabela 1. Zdravila (skupine zdravil), ki lahko povzročajo depresijo (13).

Amantadin	β-blokatorji	Klorokin
Antiholinergiki	Digoksin	Kinoloni
Amfetamini	Disulfiram	Metoklopramid
Anabolni steroidi	Interferon-α	Opioidni analgetiki
Antihistaminiki	Levodopa	Oralni kontraceptivi
Antiholinergiki	Lidokain	Prokainamid
Antipsihotiki (klasični)	Kortikosteroidi	Tiazidni diuretiki
Barbiturati	Meflokin	Tuberkulostatiki
Baklofen	Metildopa	

Opisana povezava sopojavljanja ima osnove na nivoju samih (pato)fizioloških povezav v samem telesu. Ob tem dejstvu dihotomija delitve bolezni na »duševne« in »telesne« izgubi svojo ostrino, saj so možgani kot organ z drugimi organi na kompleksen način povezani, v to povezavo pa je vključenih ogromno število dejavnikov.

2. Mehanizmi interakcij med možgani in telesom

Povezava in komunikacija med možgani in telesom je vedno dvosmerna, zadolžena je za vzdrževanje homeostaze in prilagajanje na zunanje ali notranje stresne vplive. Stres, akuten ali kroničen, sproži aktivacijo hipotalamično-hipofizno-nadledvične (HHN) osi in simpatikorenalnega sistema. Posledica je lahko povečano izločanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH) in nivoja kortizola, kar poveča produkcijo monoaminov in protivnetnih citokinov v možganih, to prispeva k razvoju bolezni kot so hipertenzija, ateroskleroza, funkcionalne motnje gastrointestinalnega sistema, imunoloških obolenj, do razpoloženskih simptomov in anksioznosti (14). Po drugi strani v raziskavah zadnjih let ugotavljajo, da je paradoksalno, pri določenih boleznih povezanih s stresom (postravmatska stresna motnja, sindrom kronične utrujenosti, fibromialgija in revmatoidni artritis), najti znižan nivo kortizola zaradi preko negativne povratne zveze spremenjene občutljivosti glukokortikoidnih receptorjev v ledvicah, kar lahko vsaj delno razloži povečano občutljivost oseb za razvoj s stresom povezanih telesnih bolezni (15).

Vloga monoaminskega neurotransmitterskega sistema (serotonin, noradrenalin in dopamin), je v hipotezah nastanka duševnih motenj ključna. Naštetih neurotransmiterji igrajo ključno vlogo pri uravnavanju razpoloženja, spanja, apetita, spoznavnih (kognitivnih) funkcij, motorične aktivnosti, vigilance, poteh »nagrajevanja« in kardiovaskularnih funkcijah. Aksonske povezave sistema segajo po hrbtenjači navzdol in imajo vlogo homeostatske regulacije vegetativnih funkcij ali senzacij, ki izhajajo iz notranjih organov in okolja. Noradrenalin je hkrati glavni neurotransmitter post-

ganglionarnega simpatičnega nitja, kjer je pri kardiomiopatijah, srčni odpovedi, ishēmiji ali hipertenziji motena njegova funkcija (16).

Produkti aktiviranega imunskega sistema (npr. citokini) lahko vplivajo na endokrine in centralne neurotransmitterske sisteme in obratno (17). Izločajo jih celice mikroglije, astrociti, oligodendrociti in nevroni kot odgovor na vnetne bolezni centralnega živčevja. Hkrati imunski sistem deluje kot senzorni »organ« in sporoča možganom o perifernem antigenskem dogajanju, povečana proizvodnja citokinov (interleukin-1 α) in tumorskega nekrotskega faktorja α (TNF- α) pa poveča aktivnost NNH osi in presnovo monoaminov, kar vpliva na kompleksne vedenjske procese. Nenazadnje se dodatno ob naštetih interakcijah izkaže, da so pomembni tudi dedni dejavniki in variacije genov, ki kodirajo udeležene proteine, in je tudi ta, genetski, dejavnik velikega pomena pri povečani občutljivosti za razvoj tako »telesnih« kot »duševnih« bolezni (17).

3. Prepoznavanje in diagnostika depresije pri telesnih obolenjih

V tabeli 2 so naštetih psihološki, vedenjski in telesni simptomi depresivnosti. Slednji so velikokrat »vstopnica« za obisk bolnika z depresijo pri zdravniku. Posvečanje pozornosti le temu vidiku bolnikovih pritožb je stranpot od postavitve diagnoze, podaljša se čas obolevnosti in čas do ustreznega zdravljenja, množijo se preiskave, ki jih bolnik opravi, da bi odkrili »telesno« bolezen in s tem vzrok njegovih težav. Diagnostiko dodatno otežuje dejstvo, da se omenjeni simptomi v resnici lahko prekrivajo s simptomi neke kronične telesne bolezni (18). Tako je nujno, da v okviru diagnostičnega procesa poznamo bolezni, pri katerih se depresija pogosteje pojavlja, za postavitev diagnoze pa velja, da se ta postavi, ko odkrijemo, po diagnostičnih kriterijih določene simptome za depresijo, ne glede na spremljajoče simptome telesne bolezni (19).

Tabela 2. Pogosti psihološki, vedenjski in telesni simptomi unipolarne depresije (prevedeno in prirejeno po Cassano in Fava (7))

Psihološki simptomi	Vedenjski simptomi	Telesni simptomi
depresivno razpoloženje	jokavost	utrujenost
razdražljivost	medosebni konflikti	občutek »svinčenih« okončin
tesnoba	izbruhi jeze	nespečnost
pomanjkanje interesa/motivacije	izogibanje stresnim okoliščinam	prekomerno spanje
motnje koncentracije	zmanjšana produktivnost	znižan apetit
an/hipo/hedonija	socialni umik	izguba tel. teže
preobčutljivost na kritiko	izogibanje intimnim stikom	povečan apetit
perfekcionizem/obsesivnost	pojav ritualov/kompulzij	dvig tel. teže
omahljivost	umik v delo	znižan libido
črnogledost/obupanost	zloraba psihoaktivnih snovi	erektalna disfunkcija
kognitivne distorzije	samopoškodbeno vedenje	glavobol
nizka samopodoba	poskus samomora	mišična napetost
prekomerni občutki krivde	nasilno vedenje	gastrointestinalni krči
samomorilne misli		palpitacije
		občutki šumenja v ušesih
		občutki vročine po telesu

4. Depresija in sopojavnost telesnih obolenj

4.1. Srčnožilna obolenja

Stanja, ki so pogosto povezana z depresijo so: ishemične bolezni srca z miokardnim infarktom in angino pectoris, prevodne motnje z atrioventrikularnimi in kračnimi bloki, tahikardijo, atrijsko fibrilacijo in aritmije s posledičnim srčnim zastojem ali odpovedjo (20). Bolniki s kronično depresijo imajo 1,6x večje tveganje za koronarno obolenje, kar je več kot pri pasivnem kajenju. Višji kot je nivo simptomov oz. globlja kot je depresivnost, večje je tveganje (21). Depresija je neodvisni dejavnik tveganja za srčnožilne dogodke in je povezana z višjo mortaliteto. Prevalenca depresije pri bolnikih po miokardnem infarktu je 15-30%, 2x toliko pa jih ima nekatere depresivne simptome. Oboji slabše sodelujejo v zdravljenju in upoštevajo priporočila za spremembo življenjskega stila, kar je pomembno še toliko bolj, saj lahko uspešna rehabilitacija vpliva na ugodnejši izid depresije same (22).

Depresija je tudi dejavnik tveganja za možgansko kap, bolniki z depresijo nosijo 2x večje tveganje zanjo v desetih letih, ter tudi večjo umrljivost. Po možganski kapi je depresija pogosta, posebej če ta prizadene levo hemisfero. Več kot 50% bolnikov po preboleli možganski kapi v roku 18-tih mesecev od dogodka kaže depresivno simptomatiko, glede rehabilitacije velja podobno kot po miokardnem infarktu (23).

4.2. Endokrina obolenja

Depresija je pri bolnikih s sladkorno boleznijo 2x pogostejša kot pri osebah brez nje. Depresija je dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni in tveganje raste z resnostjo depresivne simptomatike, najočitneje pri ljudeh z nizko stopnjo izobrazbe (24).

Bolniki z depresijo imajo pogosteje hipotiroidizem (tudi subklinične oblike), psihični simptomi so tudi najpogostejše pritožbe bolnikov s hipotiroidizmom (19).

Cushingov sindrom je povezan z visoko prevalenco depresivnih simptomov, tudi do 80 %, prevladuje pa depresivna simptomatika, v manjšem deležu pa so izpolnjeni vsi diagnostični kriteriji za depresijo. V ospredju simptomatike ob depresivnem razpoloženju so bolniki razdražljivi, čustveno labilni, anksiozni, simptomi nastopijo zgodaj v času bolezni. Depresija je redkeje povezana z zdravljenjem s kortikosteroidi (25).

Več raziskav govori o povezavi psihiatrične simptomatike, vključno depresije in zvišanega indeksa telesne teže (ITM) ali debelosti. Razlika nastopa med spoloma, ženske z ITM večjim od 30 imajo za 50% zvišano življenjsko prevalenco depresije nasproti tistim z normalno telesno težo oz. ITM (26).

4.3. Obolenja prebavnega sistema

S psihiatričnimi simptomi so najpogosteje povezane funkcionalne motnje, kot so sindrom iritabilnega črevesa, ezofagealni spazem in proktalgija. Pri teh motnjah so simptomi pogosteje telesni del prikrite psihiatrične motnje. Pri vnetnih črevesnih boleznih ugotavljajo pri nekaterih skupinah bolnikov z značilnimi osebnostnimi lastnostmi (pri katerih lahko depresija nastopa v večjem deležu), da je ta dodatno lahko tudi sprožilec ponovnega zagona bolezni (9).

4.5. Nevrološka obolenja

Pri glavobolu je najbolj jasna povezava med depresijo in migrenskimi glavoboli, vendar tudi med migreno in anksioznostjo ter osebnostnimi potezami. Depresija je pri migreni 3x pogostejša kot pri splošni populaciji, tukaj je v največ raziskavah potrjena dvosmerna povezava med obema obolenjema (27).

Pri Parkinsonovi bolezni je depresija prisotna v treh kliničnih oblikah, in sicer kot distimija, atipična (s telesnimi simptomi) depresija z anksioznostjo ter običajna depresija, čeprav tudi pri tej opazujemo več disforije, anksioznosti, pesimizma, razdražljivosti, samomorilnih misli, manj pa je občutkov krivde. Bolezni dokazano v nekem delu delita skupno etiologijo, pri Parkinsonovi bolezni gre enako za očitne spremembe v metabolizmu serotonina v možganih (28).

Pri multipli sklerozi je med pridruženimi razpoloženskimi motnjami depresija najpogostejša, predvsem pri tistih s pogostejšimi relapsi in hujšo simptomatiko osnovne bolezni.

4.6. Obolenja dihal

Bronhialna astma in kronična obstruktivna pljučna bolezen sta obe povezani s pogostejšim pojavljanjem depresije, najpogosteje pri bolnikih, kjer je več nočnega prebujanja in dispnee, pri bronhialni astmi je anksioznost ob depresiji pogostejša, bolniki pa se izogibajo čustvenim stanjem, ki bi lahko poslabšala njihovo dihanje (29). Ocenjujejo, da je delež bolnikov z navedenima boleznima in depresijo do 50%, čeprav vsi ne izpolnjujejo vseh kriterijev za depresijo (29).

4.7. Mišičnoskeletna obolenja

Depresivno razpoloženje in anksioznost sta med najpogostejšimi pritožbami s strani bolnikov z artritisom, predvsem pri revmatskih obolenjih (revmatoidni artritis). Presejanje je pri teh bolnikih pokazalo, da je depresija povezana z omejeno sposobnostjo gibanja, posebej pri tistih z več zagoni bolezni in posledično večjo telesno oškodovanostjo (30).

4.8. Onkološka obolenja

Ocene prevalence depresije pri onkoloških bolnikih nihajo, odvisno od tipa in stadija obolenja, gre pa za delež okoli 20%, pri bolnikih z rakom na intenzivnih oddelkih pa je ta delež višji, do 40% (31).

Tabela 3. Obolenja povezana z večjo pojavnostjo depresije (prevedeno in povzeto po Cassano in Fava (7))

Alzheimerjeva demenca	HIV/AIDS
Onkološka obolenja	Hiperprolaktinemija
Sindrom kronične utrujenosti	Hipertenzija
Bolezni srca in ožilja	Hipertiroidizem
KOPB	Hipoadrenalizem
Kronična bolečina	Hipotiroidizem
Cushingova bolezen	Multipla skleroza
Pomanjkanje B ₁₂ , folata, železa ali mineralov	Nevrološka obolenja
Sladkorna bolezen	Parkinsonova bolezen
Ledvična odpoved	Revmatoidni artritis
Fibromialgija	Gastrointestinalna obolenja

5. Zaključek

Zgodnje prepoznavanje depresije, za katero vemo, da se pri določenih telesnih boleznih, predvsem kroničnih, pojavlja pogosteje kot pri splošni populaciji in postavitev diagnoze ter ustrezno zdravljenje lahko bistveno vplivata na potek obeh sopojavnih obolenj. Nezdravljena depresija lahko povzame kroničen potek in dodatno veča že prisotno breme zaradi telesne bolezni, ker je lahko povezana tudi z etiološkimi faktorji telesnih obolenj, pa lahko zapleta potek le teh.

6. Literatura:

- Goldberg DP, Lecrubier Y. Form and frequency of mental disorders access centres. In: Ustun TB, Sartorius N. Mental illness in general health care. London: Wiley; 1995:323-34
- Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC. Awareness, diagnosis, and treatment of depression. *J Gen Intern Med* 1999; 14: 569-80.
- Sculberg HC, Block MR, Madonia MJ. Treating major depression in primary care practice. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 913-19.
- Olfson M, Kessler RC, Berglund PA, Lin E. Psychiatric disorder onset and first treatment contact in the US and Ontario. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1415-22.
- Wittchen HU, Pittrow D. Prevalence, recognition and management of depression in primary care in Germany: the Depression 2000 Study. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2002; 17: 1-11.
- Katon JW. Clinical and health services relationships between major depression, depressive symptoms, and general medical illness. *Biol Psychiatry* 2003; 1(3):216-26.
- Cassano P, Fava M. Depression and public health. *J Psychosom Res* 2002; 53:849-857.
- Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, et al. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA* 1990; 264: 1541-5.
- Walker EA, Gelfand MD, Gelfand AN, Creed F, et al. The relationship of current psychiatric disorder to functional disability and distress in patients with inflammatory bowel disease. *Gen Hosp Psychiatry* 1996; 18: 220-9.
- Borson S, McDonald GJ, Gayle T, Deffebach M, et al. Improvement in mood, physical symptoms, and function with nortriptyline for depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Psychosomatics* 1992; 33: 190-201.
- Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol*, 1995; 14: 88-90.
- Macleod RJ, McNamee JE, Boyle MH, Offord DR, et al. Long-term medical conditions and major depression in the Canadian population. *Can J Psychiatry* 1999; 44: 155-57.
- Tango RC. Psychiatric side effects of medication prescribed in internal medicine. *Dialogues in clinical neuroscience* 2003; 5: 155-65.
- Vanitallie TB. Stress: a risk factor for serious illness. *Metabolism* 2002; 51: 40-45.
- Heim C, Ehlert U, Hellhammer DH. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 1-35.
- Hahn MK, Blakely RD. Monoamine transporter gene structure and polymorphism in relation to psychiatric and other complex disorders. *Pharmacogenomics J* 2002; 2: 217-235.
- Maes M. Evidence for an immune response in major depression: a review and hypothesis. *Prog Neuropsychopharmacol Bio Psychiatry* 1995; 19: 11-38.
- Fava M. Prevalence and burden of depression in the medically ill. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2005; 7: 282-85
- Mendlewicz J. The broad spectrum of comorbid depression: implication for treatment. *Eur Psychiatry* 1998; 13: 1-8.
- Nemeroff CB, Musselmann DL, Evans DL. Depression and cardiac disease. *Depress Anx* 1998; 8: 71-79.
- Wulsin LR, Singal BM. Do depressive symptoms increase risk the risk for the onset of coronary disease? *Psychosom Med* 2003; 65: 201-10.
- Milani RV, Lavie CJ. Prevalence and effect of cardiac rehabilitation on depression in the elderly with coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1233-6.
- Ramasubbu R, Patten SB. Effect of depression on stroke morbidity and mortality. *Can J Psychiatry* 2003; 48: 250-7.
- Anderson RJ, Freeland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069-78.
- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, et al. Physical symptoms in primary care: predictors of psychiatric disorders and functional impairment. *Arch Fam Med* 1994; 3: 774-9.
- Becker ES, Margraf J, Turke V, et al. Obesity and mental illness in a representative sample of young women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25: 5-9.
- Bondy B. Common genetic risk factors for psychiatric and somatic disorders. *Dialogues in clinical neuroscience* 2003; 5: 129-38.
- Mayeux R, Stern Y, Williams JB, Cote L, et al. Clinical and biochemical features of depression in Parkinson disease. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 756-9.
- Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Australia* 2003; 178: 437-41.
- Chapman DP, Perry GS, Strine TW. The vital link between chronic disease and depressive disorders. In: Preventing chronic disease 2005; 2: 1-10. Dosegljivo na: www.cdc.gov/pcd/issues/2005/jan/04_0066.htm
- Breithbart W, Rosenfeld B, Pessin H. Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA* 2000; 284: 2907-11.

Farmakoepidemiološki vidiki zdravljenja z antidepresivi med leti 1999 in 2005

Pharmacoepidemiologic perspective on treatment with antidepressants between 1999 and 2005

Mitja Kos

Abstract

Aims: The present study aims to review the utilization of antidepressants between 1999 and 2005.

Methods: The utilization patterns of antidepressants in Slovenia were analysed based on data obtained from wholesalers (PharMIS database) for the years 1999-2005.

Results: Among all the groups of antidepressants »Selective serotonin reuptake inhibitors« were the most often used and accounted 2.411 in 1999 and 8.600 DDDs/1000 inhabitants in 2005. Utilization of »Non-selective monoamine reuptake inhibitors« was slowly declining, while »Monoamine oxidase A inhibitors« remained unchanged, despite the general rise in the use of antidepressants. Antidepressants that are classified as »Other antidepressants« had a 6,3 times higher utilization in 2005 than in year 1999. The hospital share in the use of antidepressants accounted 4,4% in 2000 and 2,8% in 2005. The result for the year 1999, in regards to the trend in the following years, illogically accounts 2,7%. The sales data mostly follow the utilisation patterns.

Keywords: pharmacoepidemiology, antidepressants, market, utilization, defined daily dose

Povzetek:

Namen: Namen raziskave je pregled uporabe antidepresivov med leti 1999 in 2005.

Metode: Porabo antidepresivov v Sloveniji smo analizirali s pomočjo podatkov o prodaji zdravil na ravni veletrgovalcev, ki smo jih pridobili iz sistema PharMIS za leta 1999-2005.

Rezultati: Med vsemi skupinami antidepresivov so se največ uporabljali »selektivni zaviralci prevzema serotonina«, katerih uporaba je iz 2.411 DDD na 1000 prebivalcev v letu 1999 zrasla na 8.600 DDD v letu 2005. Uporaba »neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov« je počasi padala, uporaba »zaviralcev monoaminooksidaz tipa A« pa je ostala nespremenjena, kljub splošni rasti uporabe antidepresivov. Antidepresivi, ki spadajo v skupino »drugi antidepresivi« so imeli v letu 2005 6,3-krat večjo uporabo kot v letu 1999. Delež uporabe v bolnišnicah je v letu 2000 znašal 4,4%, leta 2005 pa 2,8%. Podatek za leto 1999 nelogično odstopa od osnovnega trenda in znaša 2,7%. Podatki o prodaji antidepresivov večinoma sledijo podatkom o njihovi uporabi.

Ključne besede: farmakoepidemiologija, antidepresivi, trg, uporaba, dnevno definirani odmerki

1 Uvod

Slovenski medicinski slovar definira antidepresive kot zdravila, ki izboljšujejo razpoloženje depresivnih bolnikov (1). Kljub takšni definiciji in njihovemu imenu pa antidepresivi ponujajo možnost učinkovite terapije za številne duševne motnje, med katerimi je depresivna motnja oz. t.i. depresija le ena izmed njih. V preglednici 1 so predstavljeni antidepresivi, ki so se uporabljali med leti 1999 in 2005 (2). V Sloveniji so trenutno na razpolago zdravila s 14 različnimi antidepresivi, ki imajo urejeno dovoljenje za promet z zdravilom.

Antidepresive uvrščamo po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji (ATC) zdravil v skupino »Zdravila z delovanjem na živčevje« (ATC: N) ter podskupino »Psihoanaleptiki« (ATC: N06) (3).

2 Namen raziskave

Namen raziskave je pregled prodaje in uporabe antidepresivov v Sloveniji med leti 1999 in 2005.

Farmakoepidemiološki vidiki zdravljenja z antidepresivi med leti 1999 in 2005

Preglednica 1: Antidepresivi, ki so bili uporabljeni med leti 1999 in 2005 (3,4).

Table 1: Antidepressants used between 1999 and 2005 (3,4).

Učinkovina	ATC	Lastniško ime zdravila	Proizvajalec
Neselektivni zaviralci prevzema monoaminov (ATC= N06AA)			
amitriptilin	N06AA09	AMYZOL	LEK farmacevtska družba
dibenzipin	N06AA08	NOVERIL **	Novartis
doksepin	N06AA12	SINEQUAN	Alkaloid / Pfizer
imipramin	N06AA02	TOFRANIL **	Novartis
klomipramin	N06AA04	ANAFRANIL	Pliva Zagreb
maprotilin	N06AA21	LADIOMIL *	Pliva Zagreb
Selektivni zaviralci prevzema serotonina (ATC=N06AB)			
escitalopram	N06AB10	CIPRALEX	H. Lundbeck A/S, Danska
fluoksetin	N06AB03	FLUVAL	KRKA
		FODISS	Generics (UK) Ltd
		PROZAC	Eli Lilly, Velika Britanija
		SALIPAX	Mepha Ltd., Švica
fluvoksamin	N06AB08	AVOXIN *	KRKA
citalopram	N06AB04	CITALON	Sandoz GmbH, Avstrija
		CITALOPRAM PLIVA	Pliva Zagreb
		CITALOPRAM TORREX	Torrex Avstrija
		CIPRAMIL	H. Lundbeck A/S, Danska
paroksetin	N06AB05	PAROGEN	McDermott Lab.t/a Gerard Laboratories
		PAROXAT	SKB VB
		PLISIL	Pliva Hrvaška d.o.o.
		SEROXAT	SKB VB
sertralina	N06AB06	ASENTRA	KRKA
		MAPRON	Pliva Hrvaška d.o.o.
		SERTIVA	Sandoz GmbH, Avstrija
		SERTRALIN HEXAL	HEXAL AG, Nemčija
		SERTRALIN MERCK	Generics in McDerm., Merck Far.
		ZOLOFT	Pfizer Luxemburg SARL
Zaviralci monoaminoooksidaz tipa A (ATC=N06AG)			
moklobemid	N06AG02	AURORIX	F. Hoffmann La Roche
		MOCLOBEMID TORREX	Torrex Avstrija
Drugi antidepresivi (ATC= N06AX)			
duloksetin	N06AX21	ARICLAIM	Boehringer Ingelheim int.
		CYMBALTA	Eli Lilly Nederland B.V.
		YENTREVE	Eli Lilly Nederland B.V.
mianserin	N06AX03	TOLVON	Organon, Nizozemska
mirtazapin	N06AX11	MIRTADEPI	Keri Pharma Ltd., Madžarska
		MIRZATEN	KRKA
		REMERON	Organon, Nizozemska
reboksetin	N06AX18	EDRONAX	Pha.Upjohn I/L
tianeptin	N06AX14	COAXIL	Les Laboratories, Francija
trazodon	N06AX05	DEVIDON *	LEK farmacevtska družba
venlafaksin	N06AX16	EFECTIN	Wyeth Europa Ltd., VB
viloksazin	N0AX09	VIVALAN *	Zeneca GB

* V letu 2006 nima dovoljenja za promet z zdravilom.

** Zdravila ni v Centralni bazi zdravil (2) ali v Bazi podatkov o zdravilih (5).

3 Metode

Prodajo in uporabo antidepresivov v Sloveniji smo analizirali s pomočjo podatkov o prodaji zdravil na ravni veleprodaj, ki smo jih pridobili iz sistema PharMIS za leta 1999-2005 (4). Demografske

podatke smo pridobili iz publikacije Urada za statistiko Republike Slovenije »Pomembnejši statistični podatki o Sloveniji, letnik I, št. 6/2006« (6). V analizi smo uporabili podatek o številu prebivalcev v Sloveniji iz zadnjega četrtletja leta 2005, ki znaša 2.003.358.

Podatke o prodaji na ravni veleprodajne smo podali v SIT. Uporabo antidepressivov pa smo podali v dnevno definiranih odmerkih na 1000 prebivalcev v izbranem letu (DDD/1000 preb./leto). V ta namen smo uporabili dnevno definirane odmerke za posamezne antidepressive, ki smo jih pridobili s spletnih strani Centra »WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology« (7). Dnevno definirani odmerki za posamezne antidepressive so predstavljeni v preglednici 2. Ker podatek za DDD za učinkovino tianeptin ni bil na razpolago, smo informacijo pridobili iz Centralne baze zdravil, ki jo urejata Inštitut za varovanje zdravja in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije (2). Zdravila s suhim ekstraktom šentjanževke (ATC: N06AX) smo izločili iz analize, ker nimajo definirane DDD.

Preglednica 2: Dnevno definirani odmerki (DDD, podani v mg) za antidepressive (7).

Table 2: Defined daily dose (DDD, in mg) for antidepressants (7).

Učinkovina	ATC	DDD (mg)
Amitriptilin	N06AA09	75
Citalopram	N06AB04	20
Dibenzipin	N06AA08	300
Doksetin	N06AA12	100
Duloksetin	N06AX21	60
Escitalopram	N06AB10	10
Fluoksetin	N06AB03	20
fluvoksamin	N06AB08	100
imipramin	N06AA02	100
klomipramin	N06AA04	100
maprotilin	N06AA21	100
mianserin	N06AX03	60
mirtazapin	N06AX11	30
moklobemid	N06AG02	300
paroksetin	N06AB05	20
reboksetin	N06AX18	8
sertralin	N06AB06	50
tianeptin*	N06AX14	30
trazodon	N06AX05	300
venlafaksin	N06AX16	100
viloksazin	N06AX09	200

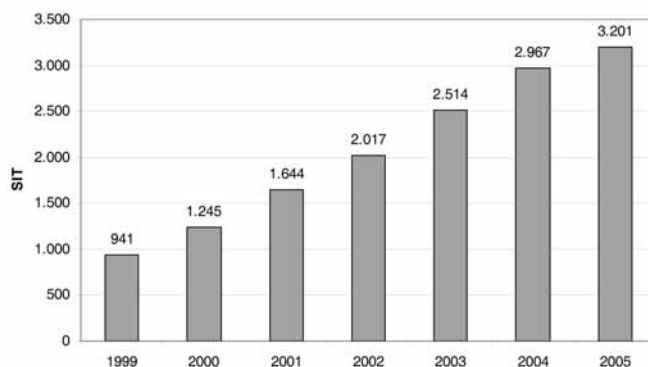
* Podatek za tianeptin je pridobljen iz Centralne baze zdravil (2).

4 Rezultati z razpravo

4.1 Trg antidepressivov v Sloveniji

Prodaja antidepressivov je med leti 1999 in 2005 skoraj linearno naraščala in sicer za približno 400 milijonov SIT vsako leto. Prodajo antidepressivov po veleprodajni ceni med leti 1999 in 2005 prikazuje slika 1. Antidepressivi predstavljajo tudi vedno večji delež celotnega trga zdravil. V letu 1999 je tržni delež prodaje antidepressivov znašal 1,52%, v letu 2005 pa 3,02%.

Največjo prodajo imajo »selektivni zaviralci prevzema serotonina«, ki je v letu 1999 znašala 694,6 milijona SIT, v letu 2005 pa 2.374,3 milijona SIT. Prodaja »neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov« z leti počasi pada, prodaja »zaviralcev monoaminooksidaz tipa A« pa je do leta 2003 naraščala, zatem pa



Slika 1: Prodaja antidepressivov (ATC: N06) po veleprodajni ceni v milijonih SIT med leti 1999 in 2005.

Figure 1: Sale of antidepressants (ATC: N06) based on wholesalers' prizes in millions of SIT between 1999 and 2005.

padala. Posebno veliko rast so imeli antidepressivi, ki spadajo v skupino »drugi antidepressivi« in sicer je ta narasla z 78,7 milijona SIT v letu 1999 na 669,8 milijona SIT, kar predstavlja 8,9 krat večjo vrednost.

Med posameznimi učinkovinami so imeli v letu 2005 največjo prodajo: sertralin (750.663.775 SIT), escitalopram (673.284.574 SIT), paroksetin (408.213.970 SIT), citalopram (366.342.825 SIT), venlafaksin (358.526.998 SIT) in fluoksetin (174.488.099 SIT). Navedenih šest učinkovin skupaj predstavlja 85,3% celotne prodaje antidepressivov v letu 2005, medtem ko je njihov tržni delež v letu 1999 znašal 72,2%. Prodajo antidepressivov po veleprodajni ceni med leti 1999 in 2005 natančneje predstavlja preglednica 3.

Pri naslednjih antidepressivih ni bilo zaznati prodaje: trazodon (od leta 2003 naprej), viloksazin (v letu 2002, 2003 in 2005) in dibenzipin (v letu 2005).

4.2 Vstop novih antidepressivov na trg

Med leti 1999 in 2005 so na slovenski trg zdravil vstopili naslednji antidepressivi: reboksetin (v letu 2000), paroksetin (v letu 2001), venlafaksin (v letu 2002), mirtazapin (v letu 2002), escitalopram (v letu 2003) in duloksetin (v letu 2005). V letu 2005 skupaj predstavljajo 50,2% celotne prodaje antidepressivov.

4.3 Ocena uporabe antidepressivov

Ravno tako kot pri rezultatih prodaje antidepressivov je tudi pri oceni uporabe razvidna skoraj linearna rast med leti 1999 in 2005. Ta je v letu 1999 znašala 3.651 DDD na 1000 prebivalcev, v letu 2005 pa že 10.990 DDD na 1000 prebivalcev. Uporabo antidepressivov med leti 1999 in 2005 prikazuje slika 2.

Ključno skupina antidepressivov glede na njihovo uporabo predstavljajo »selektivni zaviralci prevzema serotonina«, katerih uporaba je s 2.411 DDD na 1000 prebivalcev v letu 1999 zrasla na 8.600 v letu 2005. Uporaba »neselektivnih zaviralcev prevzema monoaminov« počasi pada, uporaba »zaviralcev monoaminooksidaz tipa A« pa ostaja nespremenjena, kljub splošni rasti uporabe antidepressivov. Posebno poglavje so antidepressivi, ki spadajo v

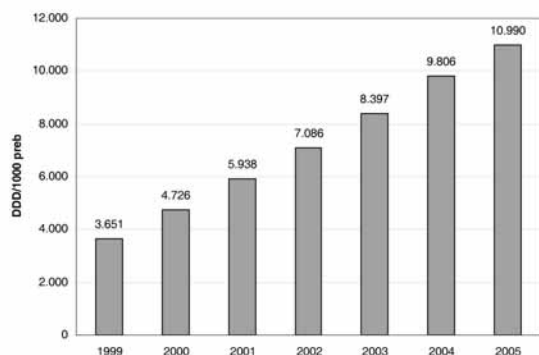
Farmakoepidemiološki vidiki zdravljenja z antidepresivi med leti 1999 in 2005

Preglednica 3: Prodaja antidepresivov (ATC: N06A) po veleprodajni ceni (v 1000 SIT) med leti 1999 in 2005.

Table 3: Sale of antidepressants (ATC: N06A) based on wholesalers' prizes (in 1000 SIT) between 1999 and 2005.

Učinkovina oz. skupina	ATC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nesel. zavir. prevzema monoaminov	N06AA	88.976	76.179	82.922	74.662	68.742	64.493	59.260
imipramin	N06AA02	606	359	2.097	1.961	1.382	550	228
klomipramin	N06AA04	12.226	11.365	10.825	9.205	8.187	7.841	7.056
dibenzipin	N06AA08	1.328	585	2.449	2.858	3.279	662	0
amitriptilin	N06AA09	14.183	15.569	18.864	19.048	17.604	17.968	16.795
doksepin	N06AA12	7.460	8.231	8.531	4.735	4.681	5.354	5.563
maprotilin	N06AA21	53.173	40.070	40.157	36.856	33.608	32.118	29.618
Sel. zavir. prevzema serotonina	N06AB	694.595	1.001.197	1.317.764	1.629.452	1.951.324	2.297.541	2.374.317
fluoksetin	N06AB03	263.901	302.689	325.690	323.394	287.849	262.411	174.488
citalopram	N06AB04	157.490	343.010	530.288	642.200	670.561	528.872	366.343
paroksetin	N06AB05	0	0	1.204	94.313	238.118	364.541	408.214
sertralin	N06AB06	257.617	341.170	448.247	559.345	654.129	699.425	750.664
fluvoksamin	N06AB08	15.586	14.328	12.335	10.201	4.038	1.912	1.324
escitalopram	N06AB10	0	0	0	0	96.629	440.380	673.285
Zavir. monoaminoosidaz tipa A	N06AG	78.602	75.371	93.238	126.113	133.699	127.842	97.791
moklobemid	N06AG02	78.602	75.371	93.238	126.113	133.699	127.842	97.791
Drugi antidepresivi	N06AX	78.706	92.077	150.013	186.971	360.043	476.954	669.755
mianserin	N06AX03	19.783	16.521	14.388	18.097	19.211	13.323	13.212
trazodon	N06AX05	6.746	9.316	12.726	1	0	0	0
viloksazin	N06AX09	4.454	2.405	1.426	0	-1	1	0
mirtazapin	N06AX11	0	0	0	292	132	49.142	144.359
tianeptin	N06AX14	47.723	63.484	82.252	95.070	101.210	115.677	129.656
venlafaksin	N06AX16	0	0	0	26.150	201.402	269.262	358.527
reboksetin	N06AX18	0	350	39.221	47.361	38.090	29.549	23.142
duloksetin	N06AX21	0	0	0	0	0	0	858
Vsota	N06A	940.879	1.244.824	1.643.937	2.017.199	2.513.808	2.966.830	3.201.123

Opomba: Vrednosti so podane v 1000 SIT!



Slika 2: Uporaba antidepresivov (ATC: N06A) od leta 1999 do leta 2005. Uporaba je prikazana s številom DDD na 1000 prebivalcev.

Figure 2: Utilization of antidepressants (ATC: N06A) between 1999 and 2005. Utilization is based on the number of DDDs per 1000 inhabitants.

skupino »drugi antidepresivi«, ki imajo v letu 2005 6,3 krat večjo uporabo kot v letu 1999. Natančnejši pregled uporabe antidepresivov med leti 1999 in 2005 je predstavljen v preglednici 4.

V letih 1999, 2000, 2004 in 2005 se je največ uporabljalo sertralin, medtem ko se je v letih 2001, 2002 in 2003 največ uporabljalo citalopram. Uporaba sertralina strmo narašča od leta 1999 do 2005, uporaba citaloprama pa po letu 2003 pada.

Vrednost 500 DDD na 1000 prebivalcev v vsaj enem izmed let med 1999 in 2005 presegajo poleg sertralina in citaloprama še escitalopram, fluoksetin, paroksetin in venlafaksin. Uporaba teh šestih antidepresivov pomeni v letu 1999 64% celotne uporabe antidepresivov, v letu 2005 pa že 84%. Razlog za to je predvsem skokovit porast uporabe venlafaksina, paroksetina in escitaloprama po njihovem prihodu na trg. Uporaba fluoksetina je glede na ostale relativno stabilna, beleži pa počasen padec uporabe po vrhu, ki ga je dosegel v letu 2002.

Preglednica 4: Uporaba antidepresivov (ATC: N06A) med leti 1999 in 2005. Uporaba je prikazana s številom DDD na 1000 prebivalcev.
Table 4: Utilization of antidepressants (ATC: N06A) between 1999 and 2005. Utilization is based on the number of DDDs per 1000 inhabitants.

Učinkovina oz. skupina	ATC	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Nesel. zavir. prevzema monoaminov	N06AA	764	721	718	652	596	571	529
imipramin	N06AA02	5	2	6	4	6	2	1
klomipramin	N06AA04	68	61	57	51	43	41	37
dibenzipin	N06AA08	4	1	5	5	5	1	0
amitriptilin	N06AA09	274	279	296	291	279	277	258
doksepin	N06AA12	50	52	51	28	27	31	32
maprotilin	N06AA21	364	326	303	272	235	220	202
Sel. zavir. prevzema serotonina	N06AB	2.411	3.423	4.421	5.484	6.576	7.774	8.600
fluoksetin	N06AB03	895	965	1.024	1.065	968	894	786
citalopram	N06AB04	513	1.181	1.813	2.166	2.242	1.763	1.459
paroksetin	N06AB05	0	0	4	332	796	1.217	1.389
sertralin	N06AB06	934	1.214	1.529	1.881	2.230	2.420	2.709
fluvoksamin	N06AB08	70	63	51	40	16	8	6
escitalopram	N06AB10	0	0	0	0	323	1.472	2.251
Zavir. monoaminooksidaz tipa A	N06AG	227	223	292	376	357	333	294
moklobemid	N06AG02	227	223	292	376	357	333	294
Drugi antidepresivi	N06AX	248	359	508	573	869	1.128	1.567
mianserin	N06AX03	54	48	50	65	71	56	56
trazodon	N06AX05	27	34	43	0	0	0	0
viloksazin	N06AX09	21	15	8	0	0	0	0
mirtazapin	N06AX11	0	0	0	0	0	126	367
tianeptin	N06AX14	146	261	323	367	382	433	486
venlafaksin	N06AX16	0	0	0	48	346	458	615
reboksetin	N06AX18	0	1	83	92	69	53	42
duloksetin	N06AX21	0	0	0	0	0	0	1
Vsota	N06A	3.651	4.726	5.938	7.086	8.397	9.806	10.990

4.4. Prodaja in uporaba antidepresivov glede na mesto izdaje zdravila

Delež prodaje antidepresivov glede na mesto njihove izdaje znaša v letu 2005 za lekarne 97,0%, za bolnišnice pa 3,0. Delež prodaje za bolnišnice od leta 1999, ko je znašal 4,2%, neprestano pada.

Ravno tako kot delež prodaje pada tudi delež uporabe antidepresivov glede na mesto izdaje in sicer od leta 2000 naprej. Delež uporabe v bolnišnicah je v letu 2000 znašal 4,4%, leta 2005 pa 2,8%. Podatek za leto 1999 nelogično odstopa od osnovnega trenda saj znaša delež uporabe v bolnišnicah 2,7%. Kljub temu, da se glede na delež uporabe v bolnišnicah podatka za leti 1999 in 2000 bistveno razlikujeta (2,7% in 4,4%), se deleža prodaje v bolnišnicah za obe leti bistveno ne razlikujeta (4,2% in 4,4%).

4.5 Komentar na analizo

Podatki na katerih je osnovana raziskava so zajeti na podlagi informacije o prodaji zdravil veleddrogerij lekarnam in bolnišnicam. Zaradi tega bi lahko prihajalo do morebitnih neskladij z nekaterimi drugimi načini vrednotenja uporabe zdravil, ki zajemajo podatke npr. na ravni izdaje zdravil v lekarnah oz. drugače.

V analizi smo ločevali izraza prodaja zdravil ter uporaba zdravil. Prodaja zdravil pomeni vrednotenje finančnih podatkov o prodaji zdravil po veleprodajni ceni. Ker dejanskih podatkov o številu

bolnikov, ki so antidepresive uporabljali ne poznamo, smo uporabo ocenili z uporabo splošno priznane in uporabljene metodologije dnevno definiranega odmerka (DDD). DDD je definiran kot predviden povprečen vzdrževalni odmerek zdravila na dan, ki je namenjen glavni indikaciji zdravila pri odraslih. Dejanska uporaba antidepresivov se lahko razlikuje od dobljenih rezultatov. Kljub temu pa nam metodologija DDD omogoča osnovno primerjavo v uporabi med posameznimi antidepresivi in njihovimi kategorijami. Navedeni podatki so potencialno primerljivi tudi s podobnimi podatki iz drugih držav

5 Zahvala

V imenu Fakultete za farmacijo se iskreno zahvaljujem Roche farmacevtski družbi d.o.o., ki je omogočila dostop do podatkov PharMIS.

6 Literatura

1. Kališnik M (urednik). Slovenski medicinski e-slovar. Medicinska fakulteta: Lek. Ljubljana 2004.
2. Centralna baza zdravil. Inštitut za varovanje zdravja in Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije. URL: <http://www.zzss.si/> oz. URL (za dostop je potrebno uporabniško ime in geslo): <http://www.zzss.si/zzss/pao/cbz.nsf> (Dostop 9.9.2006)

3. Anatomsko-terapevtsko-kemična (ATC) klasifikacija zdravil. Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil- Ljubljana in Inštitut za slovenski jezik Frana Ramovša, Znanstvenoraziskovalni center SAZU, Ljubljana 2003.
4. PharMIS database, MIS Consulting d.o.o., Dunajska 156, Ljubljana
5. Baza podatkov o zdravilih. Agencija RS za zdravila. URL: <http://www.zdravila.net/> (Dostop 9.9.2006)
6. Pomembnejši statistični podatki o Sloveniji. Statistični urad RS, 2006: letnik I, št. 6: 5. <http://www.stat.si/doc/pub/PSP/00-PS-912-0606.pdf> (Dostop 9.9.2006)
7. The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. URL: <http://www.whocc.no/atcddd/> (Dostop 9.9.2006)

Pharmacoeconomic perspective on depressive disorder treatment with antidepressants

Farmakoekonomski vidiki zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi

Mitja Kos, Federico Calado

Povzetek:

Namen: Namen članka je pregled farmakoekonomskih raziskav zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi.

Metode: Farmakoekonomske raziskave za antidepresive registrirane v Sloveniji smo poiskali s sistematičnim pregledom bibliografske zbirke PubMed ter dodali članke, ki smo jih dobili s pregledom njihovih literaturnih virov. Zadetke smo omejili na pregledne članke ter članke z opisi meta-analiz.

Rezultati: Iskalmim kriterijem je ustrezalo 28 člankov, ki smo jih vključili v analizo, in so bili objavljeni med leti 1994 in 2006. Omejeno število izsledkov ugotavlja, da sta venlafaksin in escitalopram stroškovno učinkoviti strategiji zdravljenja depresivne motnje. Za potrditev teh rezultatov so potrebne dodatne, metodološko ustrezne raziskave.

Ključne besede: depresivna motnja, depresija, antidepresivi, farmakoeconomika, stroškovna učinkovitost

Abstract:

Aim: The aim of the present study is to review the results of pharmacoeconomic studies for the treatment of depressive disorder with antidepressants.

Methods: Pharmacoeconomic studies related to the antidepressants registered in Slovenia were obtained through a systematic search of PubMed, as well as manually. All the records were then limited to review articles and articles describing meta-analysis studies.

Results: A set of 28 articles published between 1994 and 2006 was eligible for inclusion in the analysis. A limited amount of evidence supports venlafaxine and escitalopram to be the most cost-effective treatment options for depressive disorder. Further studies based on robust methodologies are expected in the near future to confirm these findings.

Keywords: depressive disorder, depression, antidepressants, pharmacoeconomics, cost-effectiveness

1 Introduction

Depressive disorder is a common condition often unrecognized, misdiagnosed, undertreated and usually accompanied by a high level of medical morbidity (1). Since depressive disorder is associated with substantial direct and indirect costs, its managed-care systems have long become a target of special interest for decision-makers, susceptible to be frequently affected by cost-containment policies.

Pharmacoeconomic studies are becoming an essential part of drug registration process, drug pricing and reimbursement policy. Pharmacoeconomic studies analyze the various treatment alternatives and thus highlight their pros and cons, presenting decision-makers and providers with robust data concerning the "best" (i.e., the most

cost-effective, the most cost-beneficial) treatment alternatives for a given condition (2).

More than 150 million persons suffer from depressive disorder at any point in time (3). The prevalence of depressive disorder and the high costs associated with its treatment are increasing the interest in pharmacoeconomic evaluations of antidepressants, as well as meta-analysis and review studies comprising scattered published data.

2 Aim

The aim of the present study is to review the results of pharmacoeconomic studies for the treatment of depressive disorder with antidepressants.

3 Methods

Pharmacoeconomic studies related to the antidepressants registered in Slovenia were obtained through a systematic search of PubMed (4), a bibliographic database maintained by the US National Library of Medicine.

The following search profile was used:

((amitriptyline) OR (citalopram) OR (doxepin) OR (duloxetine) OR (escitalopram) OR (fluoxetine) OR (clomipramine) OR (maprotiline) OR (mianserin) OR (mirtazapine) OR (moclobemide) OR (paroxetine) OR (reboxetine) OR (sertraline) OR (tianeptine) OR (trazodone) OR (venlafaxine))

AND

((cost) OR (economic) OR (economics) OR (econom) OR (econom*)) OR ((pharmacoeconomic) OR (pharmacoeconomic*) OR (pharmacoeconomics)) OR ((cost-minimisation) OR (cost-minimization) OR (cost-effective) OR (cost-effectiveness) OR (cost-efficacy) OR (cost-efficiency) OR (cost-utility) OR (cost-benefit)).

The search was performed on 25th August 2006. Articles were also included by reviewing the reference list of the records obtained through the systematic search.

All the records were then limited to review articles and articles describing meta-analysis studies. Studies with no abstract or articles available in English were not eligible for inclusion for a subsequent analysis. Moreover, studies that were outside the scope of depression disorder treatment, articles that did not include comparison between at least two of the above mentioned antidepressants or that did not specifically state economic outcomes, were excluded from the analysis.

4 Results

A final set of 28 articles published between 1994 and 2006 was included in the analysis. Five articles were classified by PubMed as meta-analyses studies and 24 as review articles. One record was simultaneously classified as a review and meta-analysis article by PubMed. Articles that were included in the analysis are summarized in Table 1.

4.1 Comparison within ATC groups of antidepressants

Among selected studies, the only possible comparison between antidepressants of the same Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) group is for the group of "Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs, ATC code: N06AB). Despite long term and frequent use of tricyclic antidepressants (TCAs), none of the selected articles included a comparison between different "Non-selective monoamine reuptake inhibitors" (ATC code: N06AA). The same is valid for the rest of the ATC groups, with the exception of SSRIs.

4.1.1 Selective serotonin reuptake inhibitors

The evidence of possible differences in treatment outcomes between SSRIs is controversial. Firstly, the results of effectiveness studies of

different agents within the SSRI class published to date have conflicting findings (24). Secondly, four of eight studies included in the present analysis report no evidence of economic advantage of any particular antidepressant agent. Furthermore, the ones that do suggest the existence of pharmacoeconomic differences are contradictory: Goldstein *et al.* (13) and Davis *et al.* (7) reported sertraline to be more cost-effective than fluoxetine. On the contrary, Mitchell *et al.* (11) and Wilde *et al.* (15) reported a greater cost-effectiveness for fluoxetine than sertraline. Paroxetine was reported to be less cost-effective than both sertraline and fluoxetine by Davis *et al.* and Wilde *et al.* (7, 15). It is important to note that neither citalopram nor escitalopram were considered in the above-referred analysis.

4.1.2 Escitalopram vs other Selective serotonin reuptake inhibitors

Escitalopram was included in four studies, all of which concluded that it holds a cost-effectiveness and cost-utility advantage over the other SSRIs including: citalopram, fluoxetine, paroxetine and sertraline (25, 26, 27, 30). Cost-effectiveness ratios (i.e., direct cost per successfully treated patient) were consistently lower for escitalopram (€ 497–1403) than the rest of the SSRIs for the treatment of major depressive disorder (ranging € 525–1526) (30). The following European countries were included in the studies: Austria, Belgium, Norway and Sweden. From a cost-utility perspective, escitalopram was consistently associated with lower expected direct (€ 952–2597) and indirect costs (€ 7552) per QALY gained than its comparators (€ 1372–3300 and € 8088–9787, respectively) in Finland and in the US (30).

4.2 Comparison between groups of antidepressants

4.2.1 Selective serotonin reuptake inhibitors vs Non-selective monoamine reuptake inhibitors

The great majority of studies described evidence of a greater cost-effectiveness of SSRIs over "Non-selective monoamine reuptake inhibitors" for the treatment of depressive disorder (coincidentally, all of the comparators were *tricyclic antidepressants*), concluding that SSRI agents at least offset or more than offset their acquisition costs (5-7, 10-15, 17, 19, 20, 21, 24).

In most cases, SSRI agents (fluoxetine, paroxetine, sertraline) were found to hold an economic advantage over their TCA comparators (amitriptyline, doxepin), frequently presenting *dominance* (i.e., being simultaneously associated with greater effectiveness and lower costs). Many of these reviews have, however, pointed out serious methodological bias in the reviewed original papers, which can account for an unknown extension of this economic advantage (8, 11, 17). Moreover, two of the reviewed studies found no evidence suggesting a real cost-effectiveness of SSRIs over TCAs (8, 22).

4.2.2 Selective serotonin reuptake inhibitors vs Other antidepressants (venlafaxine)

A number of six pharmacoeconomic studies addressing the use of serotonin norepinephrine reuptake inhibitor (SNRI) venlafaxine for

Table 1: Summary of the review and meta-analysis pharmacoeconomic studies for the treatment of depressive disorder with antidepressants. Preglednica 1: Povzetek preglednih člankov in člankov, ki opisujejo meta-analize farmakoeekonomskih raziskav zdravljenja depresivnih motenj z antidepresivi.

Authors	Year	Publication Type	Comparators	Resume of Results and Conclusions
Le Pen, <i>et al.</i> (5)	1994	Meta-Analysis	Fluoxetine vs TCAs	Fluoxetine could be beneficial to society provided society values a year of human life above a determined threshold. Fluoxetine may induce short-term financial savings for society.
Wilde, <i>et al.</i> (6)	1995	Review	Paroxetine vs SSRIs/TCAs	Despite higher acquisition costs paroxetine and other SSRIs are no more costly than TCAs when total costs per successfully treated patient or expected costs per patient are considered. Paroxetine should be considered as an effective alternative to TCAs as a first-line treatment of depression.
Davis, <i>et al.</i> (7)	1996	Review	Sertraline vs SSRIs/TCAs	Reviewed studies generally showed that overall treatment costs with sertraline and other SSRIs are no greater than those for TCAs; this is despite the lower acquisition costs of the latter agents. Two studies stated that sertraline was more cost-effective than TCAs. Sertraline can be considered as a first-line alternative to TCAs and other SSRIs for the treatment of depression on both clinical and pharmacoeconomic grounds.
Hotopf, <i>et al.</i> (8)	1996	Meta-Analysis	SSRIs vs TCAs	Insufficient evidence to support use of SSRIs as a cost-effective first-line treatment of depression. There is no evidence to suggest that SSRIs are more cost-effective than TCAs.
Priest, <i>et al.</i> (9)	1996	Review	Venlafaxine vs SSRIs/TCAs/HcAs	Venlafaxine suggests a reduction in the overall costs associated with treating depression in hospitalized patients. Venlafaxine was found more cost-effective than SSRIs and TCAs (but not more than HcAs).
Hughes, <i>et al.</i> (10)	1997	Review	SSRIs vs TCAs	Available evidence across all groups of patients suggests that SSRIs may be more cost-effective than TCAs.
Mitchell, <i>et al.</i> (11)	1997	Review	SSRIs vs TCAs/SSRIs	SSRIs have its costs offset by lower medical utilization costs, when compared to TCAs. Fluoxetine seems to be more favourable economically than sertraline.
Stokes, <i>et al.</i> (12)	1997	Review	Fluoxetine vs TCAs/SSRIs	Total health costs lower or similar for fluoxetine (vs TCAs). No economic differences observed between fluoxetine and other SSRIs.
Goldstein, <i>et al.</i> (13)	1998	Review	SSRIs vs TCAs/SSRIs	SSRIs, despite higher prescription costs, have been demonstrated to be a more cost-effective option than the TCAs. There is evidence that the emerging clinical differences between SSRIs may translate into significantly different economic outcomes within the group.
Montgomery, <i>et al.</i> (14)	1998	Review	SSRIs vs TCAs	Pharmacoeconomic studies show that an apparently cheaper antidepressants TCAs may turn out to be more expensive than the better tolerated antidepressants (SSRIs).
Wilde, <i>et al.</i> (15)	1998	Review	Fluoxetine vs TCAs/SSRIs/Nefazodone	Nefazodone was associated with slightly lower lifetime direct medical costs and slightly more QALYs per patient. Total healthcare costs for patients who start with fluoxetine are similar to, or lower than, those for patients who start therapy with TCAs or other SSRIs. The evidence that fluoxetine has cost advantages over other SSRIs requires confirmation.
Casciano, <i>et al.</i> (16)	1999	Meta-Analysis	Venlafaxine vs SSRIs/TCAs	Venlafaxine XR is generally a cost-effective treatment of MDD. The results suggest that increased utilization of venlafaxine XR will favorably impact the Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Pharmacoeconomic perspective on depressive disorder treatment with antidepressants

Authors	Year	Publication Type	Comparators	Resume of Results and Conclusions
Conner, <i>et al.</i> (17)	1999	Review	SSRIs vs TCAs/SSRIs	SSRIs maybe more cost-effective than TCAs in the treatment of acute depression. There is no clear evidence of greater cost-effectiveness of any agent within the SSRIs class.
Holm, <i>et al.</i> (18)	2000	Review	Mirtazapine vs amitriptyline/fluoxetine	Available data suggest that mirtazapine is a cost-effective alternative to amitriptyline and fluoxetine for the treatment of depression.
Skaer, <i>et al.</i> (19)	2000	Review	SSRIs vs TCAs	First-line use of SSRIs in the treatment of depression is clinically warranted and represents value for money.
Woods, <i>et al.</i> (20)	2000	Review	Venlafaxine/SSRIs vs TCAs	Venlafaxine is more cost effective for inpatient treatment and as second-line therapy than TCAs. SSRIs at least offset or more than offset their higher acquisitions costs, compared to TCAs.
Frank, <i>et al.</i> (21)	2001	Review	SSRIs vs TCAs/SSRIs	Compared to TCAs, SSRIs offset or more than offset their higher acquisitions costs. Studies from mid-1990s on show general equivalence in terms of cost within the SSRIs class.
Laux, <i>et al.</i> (22)	2001	Review	SSRIs/SNRIs vs TCAs	The available data do not allow the conclusion that SSRIs should be preferred over TCAs with the argument that the treatment as a whole is more cost effective in spite of the higher costs.
Morrow, <i>et al.</i> (23)	2001	Review	Venlafaxine vs SSRIs/TCAs	In both inpatient and outpatient settings both immediate release and venlafaxine XR have a lower expected cost than comparable treatment.
Panzarino, <i>et al.</i> (24)	2001	Review	SSRIs vs TCAs/SSRIs	SSRIs more cost-effective than TCAs when overall healthcare utilization and expenses are considered. Further research is needed to examine the cost-effectiveness within the SSRIs class.
Croom, <i>et al.</i> (25)	2003	Review	Escitalopram vs SSRIs/SNRI (venlafaxine XR)	Escitalopram holds a cost-effectiveness and cost-utility advantage over the other SSRIs (citalopram, fluoxetine, sertraline) and venlafaxine XR (SNRI). Pharmacoeconomic data supports the use of escitalopram as first-line therapy in patients with MDD.
Waugh, <i>et al.</i> (26)	2003	Review	Escitalopram vs SSRIs/SNRI (venlafaxine XR)	Escitalopram holds a cost-effectiveness and cost-utility advantage over the other SSRIs (citalopram, fluoxetine) and venlafaxine XR (SNRI).
Croom, <i>et al.</i> (27)	2004	Review	Escitalopram vs SSRIs/SNRI (venlafaxine XR)	Escitalopram holds a cost-effectiveness and cost-utility advantage over the other SSRIs (citalopram, fluoxetine, sertraline) and venlafaxine XR (SNRI). Pharmacoeconomic data supports the use of escitalopram as first-line therapy in patients with MDD.
Barrett, <i>et al.</i> (28)	2005	Review + Meta-analysis	SSRIs vs TCAs Venlafaxine/ /Mirtazepine/ Nefazodone	It is not possible to identify the most cost-effective strategy for alleviating the symptoms of depression, although the SSRIs and newer antidepressants consistently appear more cost-effective than TCAs in many patient groups. Better quality economic evidence is needed.
Han, <i>et al.</i> (29)	2005	Review	Venlafaxine vs SSRIs	Venlafaxine has a lower average cost per patient achieving remission or per symptom-free day compared with SSRIs. Venlafaxine is a cost-effective strategy for the treatment of depression.
Murdoch, <i>et al.</i> (30)	2005	Review	Escitalopram vs SSRIs/SNRI (venlafaxine XR)	Escitalopram holds a cost-effectiveness and cost-utility advantage over the other SSRIs (citalopram, fluoxetine, sertraline) and venlafaxine XR (SNRI). Pharmacoeconomic data supports the use of escitalopram as first-line therapy in patients with MDD.
van Baardewijk, <i>et al.</i> (31)	2005	Meta-Analysis	Venlafaxine XR vs duloxetine	Modest differences in pharmacoeconomic outcomes favour venlafaxine-XR over duloxetine.
Baca Baldomero, <i>et al.</i> (32)	2006	Review	Venlafaxine vs SSRIs/TCAs	Venlafaxine generates lower total costs (due to the reduction of treatment failure costs) than SSRI and TCA for the treatment of MDD.

treatment of depressive disorder suggested an economical advantage of this pharmacological agent over the SSRI class (the study included: fluoxetine, paroxetine and sertraline; escitalopram was excluded), with both the immediate release and extended release formulation (9, 16, 23, 29, 31, 32). A study published early in 1996 estimated a combination of a 20% effectiveness increase and potential 10% savings in total costs associated with the substitution of venlafaxine for fluoxetine in hospitalized depressed patients in the UK (9). In a cost-effectiveness analysis performed under the perspective of the Italian Health Service (Servizio Sanitario Nazionale), Casciano and his collaborators estimated a lower expected inpatient and outpatient costs for the treatment of major depressive disorder with extended release venlafaxine (venlafaxine XR), while exhibiting simultaneously better effectiveness than its comparators (16). In a 6-month Canadian decision model, venlafaxine was found to produce lower costs per successfully treated outpatient (\$Can 6044) and inpatient (\$Can 17235) than SSRIs (\$Can 6633 and \$Can 20479, respectively) (20). A US model estimated incremental cost-effectiveness ratios of \$US 14.20 per depression-free day gained and \$US 586.08 per patient in remission for venlafaxine *versus* the SSRI class, concluding a greater economic advantage of the first agent (29). In a direct comparison with duloxetine, venlafaxine XR also benefited from modest differences in pharmacoeconomic outcomes (31).

4.2.3 Escitalopram vs venlafaxine

Reference to cost-effectiveness and cost-utility advantage of escitalopram over venlafaxine XR was found in four articles (25, 26, 27, 30). Results from a prospective study described that direct costs for an average patient were 40% lower for escitalopram than venlafaxine XR (30), while a Markov-model estimated for escitalopram a better cost-effectiveness ratio than for venlafaxine XR in Germany (ICER of €6800–7400, for primary and specialist care, respectively) (30). From a cost-utility perspective, escitalopram was associated with lower expected direct costs than venlafaxine (including venlafaxine XR) in Finland (€2597 vs €2738, respectively) (30).

4.2.4 Selective serotonin reuptake inhibitors vs Non-selective monoamine reuptake inhibitors vs mirtazapine

Regarding mirtazapine, available data reviewed in 2000 suggested the existence of cost-effectiveness of this agent over amitriptyline and fluoxetine for the treatment of depressive disorder (18). Mirtazapine treatment dominated amitriptyline therapy and presented lower total (direct and indirect) healthcare costs per successfully treated patients in four European countries. The direct cost per successfully treated patient with mirtazapine was consistently lower than that with fluoxetine. The incremental cost effectiveness (i.e. additional cost of mirtazapine for each additional successfully treated patient) valued in S 11732, SEK 17229, £ 750 and FF 3342 in the Austrian, Swedish, UK and French analysis, respectively (18).

4.2.5 Venlafaxine vs Non-selective monoamine reuptake inhibitors

A number of five pharmacoeconomic studies addressing the use of venlafaxine for treatment of depression suggested an economical

advantage of this pharmacological agent over the TCA class, with both the immediate release and extended release formulation (19, 16, 20, 23, 32). Casciano's study estimated a lower expected inpatient and outpatient costs for venlafaxine XR, while exhibiting simultaneously better effectiveness than the TCA comparators (16). In the 6-month Canadian decision model, venlafaxine was found to produce lower costs per successfully treated out (\$Can 6044) and inpatient (\$Can 17235) than TCAs (\$Can 9035 and \$Can 20479, respectively) (20).

5 Discussion

In the present review we have addressed the available pharmacoeconomic literature concerning the treatment of depressive disorder, specifically meta-analysis and review studies. Since we did not intend to accomplish a broad and comprehensive review of all the literature available, it is possible further relevant literature was left outside the present review, which was not included in the review and meta-analysis studies published at the date of the analysis.

6 Conclusions

A limited amount of evidence supports venlafaxine and escitalopram to be the most cost-effective treatment options for depressive disorder. Further studies based on robust methodologies are needed and expected in the near future.

7 Literature

1. Panzarino PJ Jr. The costs of depression: direct and indirect; treatment versus nontreatment. *J Clin Psychiatry*. 1998; 59: 11-14.
2. Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF. Introduction to pharmacoeconomics. In: Bootman JL, Townsend RJ, McGhan WF, eds. *Principles of pharmacoeconomics*. Cincinnati, OH: Harvey Whitney Books, 1991:3-17.
3. World Health Organization (2003). *Investing in Mental Health*, Geneva. Available at . Accessed: 10th September 2006
4. PubMed. URL: . Accessed: 25th August 2006.
5. Le Pen C, Levy E, Ravily V, Beuzen JN, Meurgey F. The cost of treatment dropout in depression. A cost-benefit analysis of fluoxetine vs. tricyclics. *J Affect Disord*. 1994 May;31(1):1-18.
6. Wilde MI, Whittington R. Paroxetine. A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. *Pharmacoeconomics*. 1995 Jul;8(1):62-81.
7. Davis R, Wilde MI. Sertraline. A pharmacoeconomic evaluation of its use in depression. *Pharmacoeconomics*. 1996 Oct;10(4):409-31.
8. Hotopf M, Lewis G, Normand C. Are SSRIs a cost-effective alternative to tricyclics? *Br J Psychiatry*. 1996 Apr;168(4):404-9.
9. Priest RG. Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of major depression in hospitalized patients. *Clin Ther*. 1996 Mar-Apr;18(2):347-58; discussion 302.
10. Hughes D, Morris S, McGuire A. The cost of depression in the elderly. Effects of drug therapy. *Drugs Aging*. 1997 Jan;10(1):59-68.
11. Mitchell J, Greenberg J, Finch K, Kovach J, Kipp L, Shainline M, Jordan N, Anderson C. Effectiveness and economic impact of

- antidepressant medications: a review. *Am J Manag Care*. 1997 Feb;3(2):323-30; quiz 331.
12. Stokes PE, Holtz A. Fluoxetine tenth anniversary update: the progress continues. *Clin Ther*. 1997 Sep-Oct;19(5):1135-250.
 13. Goldstein BJ, Goodnick PJ. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders--III. Tolerability, safety and pharmacoeconomics. *J Psychopharmacol*. 1998;12(3 Suppl B):S55-87.
 14. Montgomery SA, Kasper S. Side effects, dropouts from treatment and cost consequences. *Int Clin Psychopharmacol*. 1998 Feb;13 Suppl 2:S1-5.
 15. Wilde MI, Benfield P. Fluoxetine. A pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics*. 1998 May;13(5):543-61.
 16. Casciano J, Arikian S, Tarride JE, Doyle JJ, Casciano R. A pharmacoeconomic evaluation of major depressive disorder (Italy). *Epidemiol Psichiatr Soc*. 1999 Jul-Sep;8(3):220-31.
 17. Conner TM, Crismon ML, Still DJ. A critical review of selected pharmacoeconomic analyses of antidepressant therapy. *Ann Pharmacother*. 1999 Mar;33(3):364-72.
 18. Holm KJ, Jarvis B, Foster RH. Mirtazapine. A pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics*. 2000 May;17(5):515-34.
 19. Skaer TL, Sclar DA, Robison LM, Galin RS. The need for an iterative process for assessing economic outcomes associated with SSRIs. *Pharmacoeconomics*. 2000 Sep;18(3):205-14.
 20. Woods SW. Pharmacoeconomic studies of antidepressants: focus on venlafaxine. *Depress Anxiety*. 2000;12 Suppl 1:102-9.
 21. Frank L, Revicki DA, Sorensen SV, Shih YC. The economics of selective serotonin reuptake inhibitors in depression: a critical review. *CNS Drugs*. 2001 Jan;15(1):59-83.
 22. Laux G. Cost-benefit analysis of newer versus older antidepressants--pharmacoeconomic studies comparing SSRIs/SNRIs with tricyclic antidepressants. *Pharmacopsychiatry*. 2001 Jan;34(1):1-5.
 23. Morrow TJ. The pharmacoeconomics of venlafaxine in depression. *Am J Manag Care*. 2001 Sep;7(11 Suppl):S386-92.
 24. Panzarino PJ Jr, Nash DB. Cost-effective treatment of depression with selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Manag Care*. 2001 Feb;7(2):173-84.
 25. Croom KF, Plosker GL. Escitalopram: a pharmacoeconomic review of its use in depression. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(16):1185-209.
 26. Waugh J, Goa KL. Escitalopram : a review of its use in the management of major depressive and anxiety disorders. *CNS Drugs*. 2003;17(5):343-62.
 27. Croom KF, Plosker GL. Spotlight on the pharmacoeconomics of escitalopram in depression. *CNS Drugs*. 2004;18(7):469-73.
 28. Barrett B, Byford S, Knapp M. Evidence of cost-effective treatments for depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2005 Jan;84(1):1-13.
 29. Han D, Wang EC. Remission from depression: a review of venlafaxine clinical and economic evidence. *Pharmacoeconomics*. 2005;23(6):567-81.
 30. Murdoch D, Keam SJ. Escitalopram: a review of its use in the management of major depressive disorder. *Drugs*. 2005;65(16):2379-404.
 31. van Baardewijk M, Vis PM, Einarson TR. Cost effectiveness of duloxetine compared with venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2005 Aug;21(8):1271-9.
 32. Baca Baldomero E, Rubio-Terres C. Cost-effectiveness of venlafaxine for the treatment of depression and anxiety. Bibliographic review. *Actas Esp Psiquiatr*. 2006 May-Jun;34(3):193-201.

Kvalitativna analiza rastlinskih vrst v zdravilnih čajnih mešanicah na osnovi restriksijske analize ITS regij

Qualitative analysis of individual herbal drugs in tea mixtures using restriction analysis of ITS regions

Petra Slanc, Sanja Brus, Borut Štrukelj

Povzetek

Zdravilne čaje uvrščamo med najstarejše farmacevtske pripravke. Proučevali smo grenki čaj, ki je sestavljen iz zeli tavžentrože (*Centaurea herba*), zeli rmana (*Millefolium herba*), korenine rumenega svišča (*Gentiana radix*), listov navadnega mrzličnika (*Menyanthes trifoliatae folium*) in listov poprove mete (*Mentha piperita folium*) ter čaj s pegastim badljem, ki je sestavljen iz plodu pegastega badlja (*Carduus marianus fructus*), korenine regrata (*Taraxacum radix*), plodu navadne kumine (*Carum fructus*) in listov poprove mete (*Mentha piperita folium*). Razvili smo metodo, s pomočjo katere je mogoče identificirati posamezne droge v čajni mešanici. Metoda je osnovana na pomnožitvi odseka jedrne ribosomalne DNA regije imenovane *internal transcribed spacers* (ITS) in njene restriksijske analize. Pomnožili smo ITS regiji posamezne droge, jima določili nukleotidno zaporedje ter na podlagi zaporedij izbrali kombinacijo restriksijskih endonukleaz, s pomočjo katerih smo določili značilen profil posamezne čajne mešanice.

Ključne besede: zdravilni čaji, nrDNA ITS, restriksijska analiza

Abstract

Herbal teas are one of the oldest and most used traditional preparations. We had studied bitter tea made of *Centaurea herba*, *Millefolium herba*, *Gentiana radix*, *Menyanthes trifoliatae folium*, *Mentha piperita folium*, and tea with milk thistle made of *Carduus marianus fructus*, *Taraxacum radix*, *Carum fructus* and *Mentha piperita folium*. In order to identify the constituent drugs, a method was established involving amplification of the internal transcribed spacers (ITS) region of nuclear ribosomal DNA on the basis of restriction analysis. ITS regions of individual drugs were amplified and sequenced. Restriction analysis was performed with selected restriction endonucleases to obtain specific profile for each tea.

Key words: herbal tea, nrDNA ITS, restriction analysis

1 Uvod

Uporaba zdravilnih čajev je ena glavnih komponent tradicionalne medicine. Njihova uporaba sega tisočletja v zgodovino, lahko bi celo trdili, da je stara kot človeštvo. V zadnjih desetletjih njihova uporaba narašča, kar pa je najverjetneje posledica vse večjega nagibanja prebivalstva razvitega sveta h komplementarnim metodam zdravljenja. Relativna priljubljenost se sicer razlikuje med državami, vendar pa je ocenjeno, da naj bi komplementarna zdravljenja uporabljalo od 20 % pa tja do 50 % populacije (1).

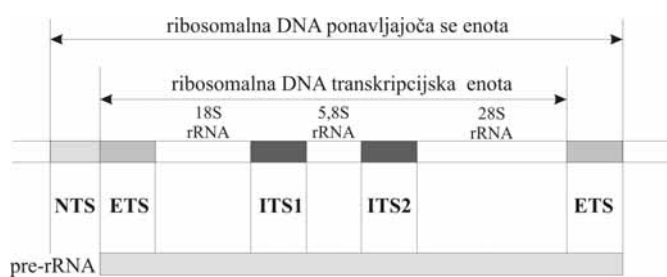
Zdravilni čaji so eni najstarejših galenskih pripravkov. Zanje je značilno, da jih sestavlja posamezna droga ali pa mešanica drog (2). Mešanice so pripravljene *in situ* v lekarnah ali pa industrijsko. Mešanico zdravilnih čajev sestavljajo različne droge, ki pa navadno

pripadajo isti indikacijski skupini. K tem t. i. glavnim drogam so navadno dodane tudi dopolnilne ter pomožne droge, ki dopolnjujejo delovanje glavnih drog, izboljšujejo organoleptične lastnosti, kot sta vonj in okus, pa tudi izgled same mešanice (2). Že dodobra uveljavljeno farmacevtsko pravilo je, da naj bi bili zdravilni čaji sestavljeni iz ne več kot sedmih drog. Predvsem v Nemčiji so za zdravilne čaje določena tudi pravila, ki zahtevajo, da naj čaj vsebuje vsaj 70 % sestavin, ki spadajo v skupino aktivnih komponent, kljub temu, da razmerja znotraj tega lahko variirajo (2). Poleg učinkov zdravilnih čajev, njihovih želenih in neželenih učinkov, pa je eden od pomembnejših kriterijev tudi njihova kakovost. Kakovost posameznih drog se je in se še vedno preverja na podlagi njihovega videza. Zelo pomemben prvi korak pri zagotavljanju kakovosti je preverjanje ustreznosti droge v smislu pravilne vrste, saj ne gre zanemariti

dr. Petra Slanc, mag. farm., Katedra za farmacevtsko biologijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
Sanja Brus, Katedra za farmacevtsko biologijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
prof. dr. Borut Štrukelj, mag. farm., Katedra za farmacevtsko biologijo, Univerza v Ljubljani, Fakulteta za farmacijo, Aškerčeva 7, SI-1000 Ljubljana, Slovenija
in Odsek za biokemijo in molekularno biologijo, Inštitut Jožef Stefan, Jamova 39, SI-1000 Ljubljana, Slovenija

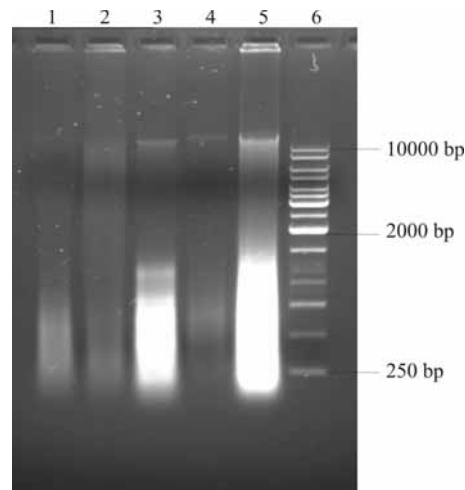
dejstva, da se lahko učinkovitost med vrstami tudi znotraj istega rodu, kot tudi drogami iste vrste bistveno razlikuje. Droge tako določamo na makroskopskem, mikroskopskem in fitokemijskem nivoju, kakor to določa Evropska farmakopeja (2). Določanje rastlinskih vrst v novejših izdelkih, kjer je navadno nativna struktura rastline uničena, je tako z vidika vizualizacije droge nemogoča. Med takšne izdelke spadajo izdelki, ki vsebujejo zmlate droge, tekoče ali suhe izvlečke, pa tudi izdelki, ki vsebujejo mešanico fino zmletih drog (3). V teh primerih je določanje vrste droge in njihovih potvorb z uporabo makroskopskih, kot tudi organoleptičnih metod nemogoče (3). V takšnih primerih je edini način identifikacije vrste uporaba molekulskih profilov, ki so značilni za posamezno vrsto. TLC predstavlja zelo pogosto, hitro in relativno cenovno ugodno metodo, s pomočjo katere lahko do neke mere določimo vrsto rastline. Na razpolago so tudi druge metode, kot so HPLC, MS in GC, vendar pa je pri teh metodah nepogrešljiva uporaba posameznih standardov. Kljub uporabi standardov pa se v določenih primerih izkaže, da tudi to ni zadosti za razlikovanje med posameznimi vrstami, saj so si kemijski profili med vrstami istega rodu ali podvrstami lahko na las podobni. Na molekulskem nivoju je vrste možno razlikovati tudi s pomočjo DNA profilov in sicer segmentov znotraj zapisa genov za ribosomalne RNA (rRNA) imenovanih *internal transcribed spacers* (ITS), vendar pa se teh tehnik do danes v širšem še ne uporablja (3).

ITS regiji znotraj zapisa za 18S in 28S jedrne ribosomalne DNA (rDNA) se uporabljata pri filogenetskih študijah (slika 1) (4). Regiji sta vrstno specifični. Zaporedja rDNA so zelo ohranjena in se med evkarionti ne razlikujejo dosti. Geni, ki kodirajo posamezne podenote rRNA (18S, 5,8S in 28S) se navadno nahajajo v tandemu, te pa se lahko ponovijo od sto do tisočkrat v genomu in predstavljajo približno 10% celotnega genoma (navadni repnjakovec – *Arabidopsis thaliana* 8%). Ker so rRNA visoko ohranjene jih lahko uporabimo kot sonde za *in situ* hibridizacijo tudi pri drugih vrstah. Z začetniki, ki so sidrani na ohranjenih zapisih 18S in 28S rRNA genov tako relativno lahko pomnožimo odsek, ki nosi zapis obeh ITS regiji kot tudi 5,8S rRNA.



Slika 1: Shematski prikaz genskega zapisa za rDNA. Zapis sestavlja NTS regija (nontranscribed spacer), dve ETS regiji (external transcribed spacer), dve ITS regiji (internal transcribed spacer) in geni za 18S rRNA, 5,8S rRNA in 28S rRNA.

Figure 1: Genetic region for rDNA. The region is built of NTS region (nontranscribed spacer), two ETS regions (external transcribed spacer), two ITS regions (internal transcribed spacer) and genes for 18S rRNA, 5,8S rRNA and 28S rRNA.



Slika 2: Genska DNA izolirana iz posameznih vrst grenkega čaja. Žepki 1 *C. erythraea* (*C. tenuiflorum*); 2 *A. millefolium*; 3 *M. trifoliata*; 4 *G. lutea*; 5 *M. piperita*; 6 označevalec velikosti.

Figure 2: Genomic DNA isolated from individual herbal drugs in bitter tea. Lane 1 *C. erythraea* (*C. tenuiflorum*); 2 *A. millefolium*; 3 *M. trifoliata*; 4 *G. lutea*; 5 *M. piperita*; 6 molecular weight marker.

Odseke je možno pomnožiti tudi iz herbarijskih primerkov, v primerih, ko je DNA še v zadostni meri ohranjena. Poleg tega sta zapisa ITS regiji tudi nekodirajoča in sta se tekom evolucije spreminjala v takšni smeri, da je z določevanjem njihovega nukleotidnega zaporedja možno ločiti posamezno vrsto (4, 5).

V pričujočem članku smo ugotavljali možnosti uporabe restrikcijske analize za kvalitativno analizo sestave rastlinskih pripravkov. Analizirali smo sestavo dveh različnih čajnih mešanic, ki vsebujeta naslednje droge: Centaurii herba, Gentianae radix, Menthae piperitae folium, Millefolii herba, Menyanthidis trifoliatae folium ter Cardui mariae fructus, Taraxaci radix, Menthae piperitae folium in Carvi fructus. Z verižno reakcijo s polimerazo smo pomnožili izbrani odsek rDNA, mu določili nukleotidno zaporedje in ga nato razrezali z uporabo kombinacije restrikcijskih endonukleaz (*BsmBI*, *McsI*, *HaellI*, *XhoI* in *BsmI*, *NaeI*, *HincII*). Fragmente smo z uporabo gelske elektroforeze, ločili po velikosti in dobili profil, značilen za posamezno čajno mešanico. Ugotovili smo, da z dano metodo lahko potrdimo istovetnost rastlinskih vrst, prav tako pa tudi ločimo vrste v kompleksnih rastlinskih pripravkih, kot so čajne mešanice.

2 Materiali in metode

2.1 Čaji in posamezne droge

Grenki čaj sestavljen iz zeli tavžentrože (Centaurii herba), zeli rmana (Millefolii herba), korenine rumenega svišča (Gentianae radix), listov navadnega mrzličnika (Menyanthidis trifoliatae folium) in listov poprove mete (Menthae piperitae folium) ter čaj s pegastim badljem, ki je sestavljen iz plodu pegastega badlja (Cardui mariae fructus), korenine regrata (Taraxaci radix), plodu navadne kumine (Carvi fructus) in listov poprove mete (Menthae piperitae folium), kot tudi

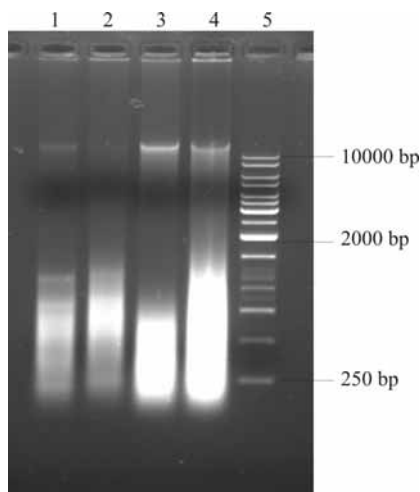
posamezne droge iz rastlinskih vrst navadne tavžentrože (*Centaureum erythraea* L.), navadnega rmana (*Achillea millefolium* L.), rumenega svišča (*Gentiana lutea* L.), navadnega mrzličnika (*Menyanthes trifoliata* L.), poprove mete (*Mentha x piperita* L.), pegastega badlja (*Silybum marianum* L.), navadnega regrata (*Taraxacum officinale* Weber) in navadne kumine (*Carum carvi* L.) smo pridobili na prostem trgu. Evidenčni vzorci so shranjeni na Univerzi v Ljubljani, Fakulteti za farmacijo, Katedri za farmacevtsko biologijo.

2.2 Izolacija DNA

50-100 mg čaja ali posamezne droge smo zmleli v fin prah in izolirali DNA s pomočjo DNeasy Plant Mini Kit (Qiagen, Nemčija) po proizvajalčevem protokolu. Kvaliteto in integriteto DNA smo potrdili z 0,8 % agarozno gelsko elektroforezo, 1h na 70 V in jo detektirali z etidijevim bromidom pod UV-lučjo (294 nm).

2.3 Pomnožitev ITS regij in določitev nukleotidnega zaporedja

ITS regije smo pomnožili v 25 µL reakcijskih raztopinah, ki so vsebovale 20 – 50 ng matrične DNA, 10 pmol posameznega začetnika in 12,5 µL PCR-Master Mix (Promega, USA). Začetnika ITS_F (5' AGAAAGTCGTAACAAGGTTCCGTAG 3') in ITS_R (5' TTTTCCTCCGCTCATTGATATGCTT 3') smo osnovali na podlagi nukleotidnih zaporedij 18S oziroma 28S genov rRNA navadnega repnjakovca. Pomnoževanje smo izvedli v Primus 96 Plus Cycloer (MWG Biotech, Germany), po programu: predenaturacija 1 min na 96°C; 35 ciklov 0,5 min na 96 °C, 0,5 min na 55 °C in 0,5 min na 72 °C; sledil je cikel 1 min elongacije na 72 °C. Fragmente smo subklonirali v pGEM T Easy Vector in jim določili nukleotidno zaporedje s pomočjo univerzalnih začetnikov prilegajočih na SP6 oziroma T7 promotor. Uporaba obeh začetnikov je omogočila potrditev zaporedja iz obeh smeri. Dobljena zaporedja smo potrdili z



Slika 3: Genomska DNA izolirana iz posameznih vrst čaja s pegastim badljem. Žepček 1 *S. marianum*; 2 *T. officinale*; 3 *C. carvi*; 4 *M. piperita*, 5 označevalec velikosti.

Figure 3: Genomic DNA isolated from individual herbal drugs in tea with milk thistle. Lane 1 *S. marianum*; 2 *T. officinale*; 3 *C. carvi*; 4 *M. piperita*, 5 molecular weight marker.

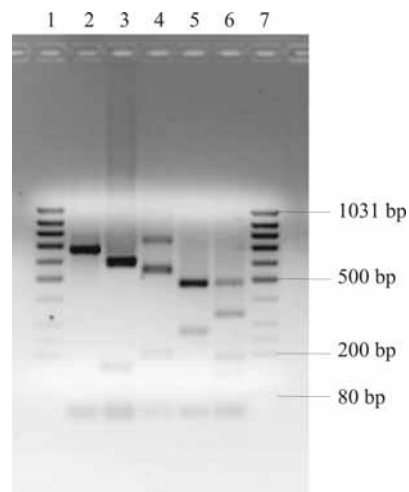
uporabo BLAST protokola na National Centre for Biotechnology Information (NCBI) database (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST/>).

2.4 Restriksijska analiza

Ustrezne restriksijske endonukleaze smo izbrali s pomočjo določenih nukleotidnih zaporedij z uporabo WebCutter programa (WebCutter 2.0, <http://www.firstmarket.com/cutter/cut2.html>). Glede na restriksijske karte smo izbrali *BsmBI*, *MscI*, *HaeII*, in *XhoI* (New England BioLabs, England) za grenki čaj ter *BsmI*, *HincII* in *NaeI* (New England BioLabs, England) za čaj s pegastim badljem. Ustreznost kandidatnih restriksijskih endonukleaz smo preverili z restrikcijo posameznih drog (slika 4, 6). Restrikcijo smo izvedli v *NebBuffer IV* pufru za grenki čaj in *NebBuffer II* pufru za čaj s pegastim badljem. Za restrikcijo 100 do 1000 ng DNA smo uporabili 3 enote posamezne restriksijske endonukleaze ter temperaturo po proizvajalčevem protokolu. Restrikcijo smo izvajali eno uro. V primeru restriksijske analize DNA izolirane in pomnožene iz čajne mešanice pa smo restrikcijo najprej izvajali dve uri z endonukleazami z nižjim temperaturnim optimumom, nato pa še dve uri z endonukleazami, ki so zahtevale višjo temperaturo. Restriksijske fragmente smo ločili s pomočjo 2 % agarozne gelske elektroforeze 1h na 100 V in jih detektirali z uporabo etidijevega bromida pod UV lučjo (294 nm).

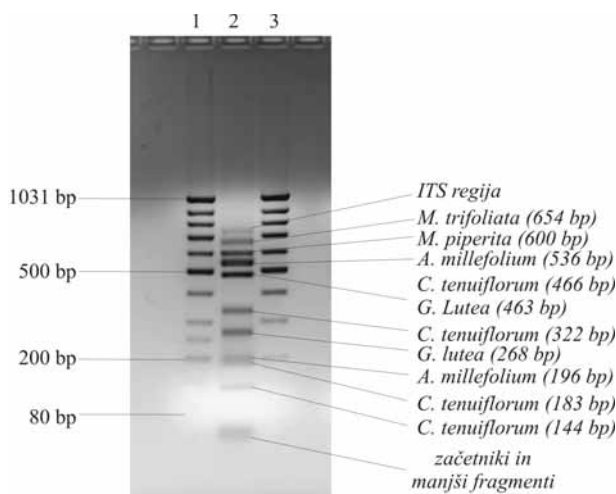
3 Rezultati in razprava

DNA smo izolirali iz obeh čajnih mešanic kot tudi posameznih drog. Kljub temu, da smo DNA izolirali, pa je bila ta relativno zelo razgrajena (slika 2, 3). Vzroke razgrajenosti lahko iščemo predvsem zaradi procesiranja drog. Visoke temperature v procesu sušenja in različni



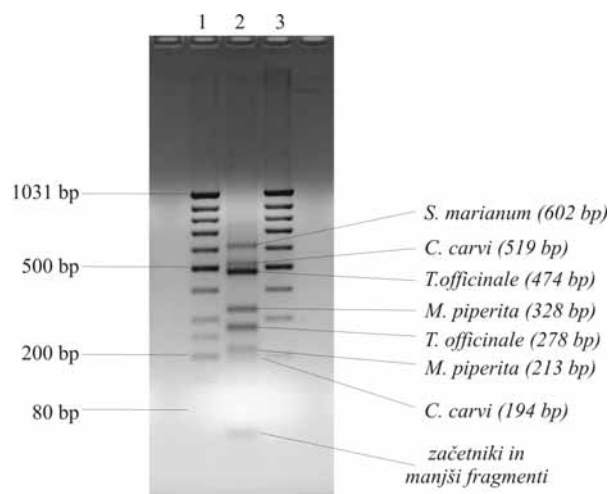
Slika 4: Restriksijska analiza posameznih drog v čajni mešanici grenkega čaja. Žepček 1 označevalec velikosti; 2 *M. trifoliata* (*XhoI*); 3 *M. piperita* (*BsmBI*); 4 *A. millefolium* (*MscI*); 5 *G. lutea* (*HaeII*); 6 *C. erythraea* (*C. tenuiflorum*) (*HaeII* in *XhoI*); 7 označevalec velikosti.

Figure 4: Restriction analysis of individual herbal drug in bitter tea. Lane 1 molecular weight marker; 2 *M. trifoliata* (*XhoI*); 3 *M. piperita* (*BsmBI*); 4 *A. millefolium* (*MscI*); 5 *G. lutea* (*HaeII*); 6 *C. erythraea* (*C. tenuiflorum*) (*HaeII* and *XhoI*); 7 molecular weight marker.



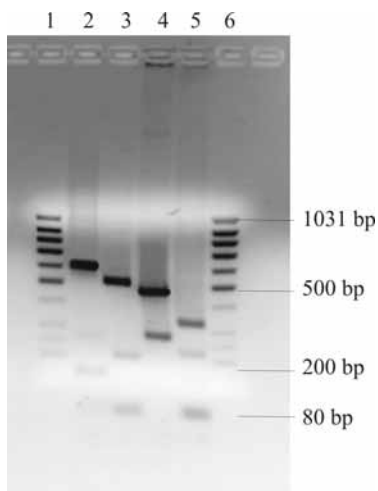
Slika 5: Restriksijska analiza grenkega čaja. Žepček 1 označevalec velikosti; 2 grenki čaj (*BsmBI*, *MscI*, *HaeIII* in *XhoI*); 3 označevalec velikosti.

Figure 5: Restriction analysis of bitter tea. Lane 1 molecular weight marker; 2 bitter tea (*BsmBI*, *MscI*, *HaeIII* and *XhoI*); 3 molecular weight marker.



Slika 7: Restriksijska analiza čaja s pegastim badljem. Žepček 1 označevalec velikosti; 2 čaj s pegastim badljem (*BsmI*, *NaeI* in *HincII*); 3 označevalec velikosti.

Figure 7: Restriction analysis of tea with milk thistle. Lane 1 molecular weight marker; 2 tea with milk thistle (*BsmI*, *NaeI* and *HincII*); 3 molecular weight marker.



Slika 6: Restriksijska analiza posameznih drog v čajni mešanici čaja s pegastim badljem. Žepček 1 označevalec velikosti; 2 *S. marianum* (*HincII*); 3 *C. carvi* (*BsmI*); 4 *T. officinale* (*BsmI*); 5 *M. piperita* (*BsmI* in *NaeI*); 6 označevalec velikosti.

Figure 6: Restriction analysis of individual herbal drug in tea with milk thistle. Lane 1 molecular weight marker; 2 *S. marianum* (*HincII*); 3 *C. carvi* (*BsmI*); 4 *T. officinale* (*BsmI*); 5 *M. piperita* (*BsmI* and *NaeI*); 6 molecular weight marker.

pogoji shranjevanja imajo za posledico razpad in razgradnjo celic, jeder in genske DNA. Prav tako smo pri pomnoževanju morali znižati koncentracijo matrične DNA na 1,5 ng/μL ali manj (6) in na ta način zmanjšati zaviralne učinke polifenolov, polisaharidov in drugih sekundarnih metabolitov, ki so v drogah prisotni v zelo visokih koncentracijah. Glede na podatke drugih študij se po lizi celic

polifenoli in polisaharidi zelo močno vežejo na DNA in poleg njene razgradnje (7) povzročijo tudi zaviranje polimeraze, s čimer je moteno pomnoževanje DNA oziroma druge encimske reakcije, nadaljnje analize izolirane DNA (8).

Nukleotidna zaporedja ITS regij rumenega svišča, navadnega rmana, pegastega badlja, navadnega regrata, navadne kumine in poprove mete so se visoko ujemale z zaporedij iz GeneBank podatkovne zbirke. Nukleotidno zaporedje tavžentrože pa se je ujemalo z drugo vrsto in sicer ozkolistno tavžentrožo (*Centaureum tenuiflorum*), kar je potrdil tudi podrobnejši pregled morfoloških značilnosti droge. Glede na literaturne podatke so potvorbe tavžentrože sicer zelo redke, navadno z *Centaureum pulchellum* ali z nekaterimi podvrstami *Centaureum erythraea* subsp. *majus* Zeltner (2). Možna pa je tudi njihova zamenjava, še posebno, če so rastline mlade ali nizke rasti. Länger tako predlaga, da naj bi bile za farmakopejsko drogo Centaurii herba primerne vse vrste rodu *Centaureum*, ki imajo zadostno stopnjo grenkobe (ne manj kot 2000), saj do sedaj še ni bilo zabeleženih nobenih neželenih učinkov, ki bi bili posledica zamenjave drog (2). Podatkovno zbirko GeneBank smo tudi dopolnili s celotnim ITS zaporedjem za navadni mrzličnik (GeneBank accession number DQ276850).

Pred restriksijskim kartiranjem smo dobljena zaporedja tudi primerjali z zaporedji pridobljenimi za posamezno vrsto iz podatkovne zbirke GeneBank, kajti v določenih primerih se lahko zgodi, da pride do določenih odstopanj znotraj vrste (9, 10). Variacije smo označili in izbrali restriksijske endonukleaze na mestih, ki so se ujemale. Glede na izbrane endonukleaze smo izbrali tudi restriksijski pufer in pogoje restrikcije. Pri uporabi večjega števila restriksijskih endonukleaz le redko lahko zadostimo optimalno delovanje vseh encimov. V primeru grenkega čaja smo izbrali *NebBuffer IV*, kjer imajo vsi encimi 100 % aktivnost, vendar ne pri enaki temperaturi inkubacije, saj *BsmBI* zahteva, kar 18 °C višjo temperaturo kot ostali encimi. V primeru čaja

s pegastim badljem pa *NebBuffer II*, kjer imata *BsmI* in *HincII* 100 % aktivnost, *Nael* pa 75 %, poleg tega zahteva *BsmI* 28 °C višjo temperaturo. Kljub številnim poskusom, nam tako v popolnosti vseh ITS regij v grenkem čaju ni uspelo povsem razrezati, vendar pa samo dejstvo ne vpliva na končni rezultat analize. Restriksijska analiza posameznih drog grenkega čaja je potrdila vse pričakovane fragmente (slika 4). Pri restrikciji navadnega mrzličnika je opazen fragment, ki ustreza celotni ITS regiji z velikostjo 758 bp, fragment z velikostjo 645 bp in fragment z velikostjo 104 bp; fragmenta poprove mete sta po svoji velikosti enaka 600 bp in 132 bp; fragmenta navadnega rmana 536 bp in 196 bp, na sliki pa je moč opaziti tudi liso, ki ustreza celotni ITS regiji 742 bp; na sliki sta vidna fragmenta rumenega svišča 268 in 463 bp; fragment tavžentrože 466 bp je prisoten zaradi nepopolne cepitve na področju ITS2 regije med fragmentom 322 bp in 144 bp, poleg omenjene lise pa so opazni tudi fragmenti 322 bp, 183 bp, 144 bp, ostali pričakovani fragmenti z velikostjo 49 bp, 19 bp in 15 bp se najverjetneje nahajajo skupaj s preostanki začetnikov in morebitnimi dimeri začetnikov. Preostanki začetnikov so vidni tudi pri vseh ostalih vrstah, kot lise z najmanjšo velikostjo. Omenjeni fragmenti so dobro vidni tudi na sliki restriksijske analize čajne mešanice grenkega čaja z izjemo fragmentov 132 bp, ki pripada poprovi meti in fragmentu 104 bp, ki pripada navadnemu mrzličniku, zaradi preintenzivne lise nanašalnega barvila (slika 5). Prav tako je tudi restriksijska analiza posameznih drog čaja s pegastim badljem potrdila vse pričakovane fragmente (slika 6). Pri restrikciji pegastega badlja sta vidna fragmenta z velikostjo 602 bp in 142 bp; fragmenta navadne kumine 519 bp in 194 bp; fragmenta navadnega regrata 474 bp in 278 bp; fragmenti poprove mete 328 bp, 213 bp in 137 bp, podobno kot pri tavžentroži pa se fragment 54 bp najverjetneje nahaja skupaj z presežnimi začetniki, ki jih je moč opaziti tudi pri navadni kumini. Tudi pri restriksijski analizi čajne mešanice čaja s pegastim badljem smo potrdili vse zgoraj omenjene lise (slika 7). Enako kot pri grenkem čaju, pa zaradi preintenzivne lise nanašalnega barvila ni moč opaziti dveh fragmentov in sicer, 142 bp velikega fragmenta pegastega badlja in 137 bp velikega fragmenta poprove mete.

4 Sklep

Na osnovi naše študije lahko sklepamo, da je restriksijska analiza relativno hitra, kvalitativna metoda, vendar pa smo ugotovili, da je za izdelavo profila potrebno zagotoviti precejšno količino DNA, da je s tem omogočena vizualizacija vseh fragmentov ter predhodnje

določanje nukleotidnega zaporedja posamezne komponente v mešanici, še posebej v primerih, ko je možna lahka potvorba ali pa zamenjava drog. Kljub temu pa je vseeno potrebno izpostaviti dejstvo, da smo razvili metodo, ki omogoča identifikacijo posamezne vrste na nivoju njihovih molekularskih lastnosti v dveh kompleksnih mešanicah zdravilnih čajev in še enkrat potrdili uporabnost ITS regij kot molekularnega orodja za potrjevanje istovetnosti vrst.

5 Literatura

1. Fisher P in Ward A. Complementary medicine in Europe. *BMJ* 1994; 309:107-111.
2. Bisset NG, Wichtl M. General part. In: Bisset NG, Wichtl M (eds), 2nd Edition. *Herbal Dugs and Phytopharmaceuticals, a Handbook for Practice on a Scientific Basis with References to German Commission E Monographs*, Medpharm Stuttgart, (2001): 11-40.
3. Wills RBH, Bone K, Morgan M. Herbal products: active constituents, modes of action and quality control. *Nutr Res Rev* 2000; 13: 47-77.
4. Baldwin BG, Sanderson MJ, Porter JM, Wojciechowski MF, Campbell CS, Donoghue MJ. The ITS Region of Nuclear Ribosomal DNA - a Valuable Source of Evidence On Angiosperm Phylogeny. *Ann Mo Bot Gard* 1995; 82: 247-277.
5. Jackson RB, Moore LA, Hoffmann WA, Pockman WT, Linder CR. Ecosystem rooting depth determined with caves and DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 11387-11392.
6. Slanc P, Ravnikar M, Štrukelj B. Identification of individual herbal drugs in tea mixtures using restriction analysis of ITS DNA and real-time PCR. *Pharmazie* in press.
7. John ME. An efficient method for isolation of RNA and DNA from plants containing polyphenols. *Nuc Acids Res* 1992; 20: 2381.
8. Pirttilä AM, Hirsikorpi M, Kämäräinen T, Jaakola L, Hohtola A. DAN isolation methods for medicinal and aromatic plants. *Plant Mol Biol Reporter* 2001; 19: 273a-f.
9. Campbell CS, Wojciechowski MF, Baldwin BG, Alice LA, Donoghue MJ. Persistent nuclear ribosomal DNA sequence polymorphism in the *Amelanchier* agamic complex (Rosaceae). *Mol Biol Evol* 1997; 14: 81-90.
10. Kita Y, Ito M. Nuclear ribosomal ITS sequences and phylogeny in East Asian *Aconitum* subgenus *Aconitum* (Ranunculaceae), with special reference to extensive polymorphism in individual plants. *Plant System Evol* 2000; 225: 1-13.

Novice iz sveta farmacije

Urejšajo: dr. Andrijana Tivadar, Petra Slanc, Marjetka Smolej, dr. Bojan Doljak, prof. dr. Borut Štrukelj

V ZDA nujna kontracepcija na voljo tudi brez recepta

Bojan Doljak

FDA je 24. avgusta letos, po večletnem pravnem in moralnem sporu glede tabletko z registriranim imenom Plan B za preprečitev nosečnosti v prvih 72 urah po spolnem odnosu, odobrila izdajo le-te tudi brez recepta. Kontraceptiv je bil do sedaj na voljo le na recept. Plan B je dobila tudi vzdevek "tabletko za naslednje jutro". Indicirana je za t. i. nujno kontracepcijo po spolnem odnosu brez ustrezne zaščite ali kadar uporabljena kontracepcijska sredstva odpovejo. Odločanje o tem, ali naj Plan B, ki je dovoljenje za promet dobil že leta 1999, postane OTC-pripravek, je trajalo od leta 2003. Ameriška družba Barr Pharmaceuticals, ki preko svoje podružnice Duramed proizvaja Plan B, je v svoji vlogi zahtevala OTC-status brez starostne omejitve. Mimogrede, Barr Pharmaceuticals se poleg islandske družbe Actavis poteguje za nakup 18 % deleža hrvaške Plive.

Škatlica Plan B vsebuje 2 tableti z visokim odmerkom hormona levonorgestrela (0,75 mg), medtem ko drugi hormonski sistemski kontraceptivi vsebujejo po 0,15 mg oz. 0,25 mg levonorgestrela. Prav tako je režim jemanja drugačen kot pri običajnih kontraceptivih. Levonorgestrel, ki spada med progesterone steroidne hormone z učinkom progesterona je levosučna oblika norgestrela (zato tudi predpona levo) in se že 35 let uporablja v kombinaciji z estrogeni kot peroralni kontraceptiv, kot samostojna učinkovina pa za nujno kontracepcijo ter zdravljenje menstrualnih težav in endometrioze. V Sloveniji imajo dovoljenje za promet naslednji peroralni kontraceptivi z levonorgestrelom v kombinaciji z etinilestradiolom, ki so na voljo samo na zdravniški recept: Microgynon, Rigevidon, in Stediril. Samo levonorgestrel vsebujejo še intrauterini vložki Mirena (52 mg) in nujni kontraceptiv Norlevo, ki prav tako kot Plan B vsebuje 2 x 0,75 mg levonorgestrela.

Levonorgestrel v glavnem deluje tako, da prepreči sprostitve jajčeca iz jajčnika. Poleg tega, je tudi mogoče, da preprečiti oploditev sproščene jajčeca oziroma pritrđitev oplojenega jajčeca na steno maternice, kar se običajno zgodi 7 dni po sprostitvi jajčeca. Na že oplojeno in pritrđeno zigoto pa levonorgestrel ne vpliva, tako da se v takšnem primeru nosečnost nadaljuje. Ravno morebitna preprečitev pritrđitve oplojenega jajčeca na steno maternice je za nekatere moralno sporna, saj nasprotniki trdijo, da gre v tem primeru za splav.

V kliničnih študijah, kjer so uporabili Plan B, so se pri nekaterih ženskah pojavili negrožujoči neželeni učinki, kot so slabost, bolečine v trebuhu, glavobol, vrtoglavica in otrdelost dojk. Omenjeni neželeni učinki so primerljivi z neželenimi učinki drugih peroralnih

kontraceptivov. Eno tabletko nujnega kontraceptiva je potrebno vzeti čimprej, najkasneje pa v 72 urah po spolnem odnosu, drugo tabletko pa čez 12 ur oziroma največ 24 ur po prvi tableti. Prej kot se kontraceptiv vzame, učinkovitejši je. Tabletko ni za rutinsko uporabo.

V Ameriki bodo kljub OTC-statusu, Plan B lahko izročali le diplomirani farmacevti. Potrebna bo identifikacija z dokumentom, ki bo dokazoval polnoletnost (18 let ali več). Kontraceptiv bodo še naprej lahko dobile tudi ženske stare 17 ali manj let, vendar tako kot do sedaj, le z zdravniškim receptom. Plan B v Ameriki ne bo dosegljiv na bencinskih črpalkah ali drugih specializiranih trgovinah, kjer je mogoče kupiti zdravila brez recepta. FDA je družbi Duramed naložila, da mora biti Plan B opremljen z rigoroznim navodilom za uporabo in pakiran v primerno označeni primarni ovojnini. Prav tako bo moral Duramed v okviru CARE programa (Convenient Access, Responsible Education) zagotoviti uporabnikom in zdravstvenim delavcem obširno informiranje in izobraževanje glede pravilne uporabe, dostopnost do informacij na brezplačni telefonski številki in zagotoviti distribucijo samo do pooblaščenih zdravstvenih inštitucij in lekarn. Ponovno postaja tudi aktualno vprašanje sočasnega marketinga pripravka, ki je dostopen tako na recept kot brez recepta v eni sami obliki in je namenjen pravzaprav dvema različnima populacijama.

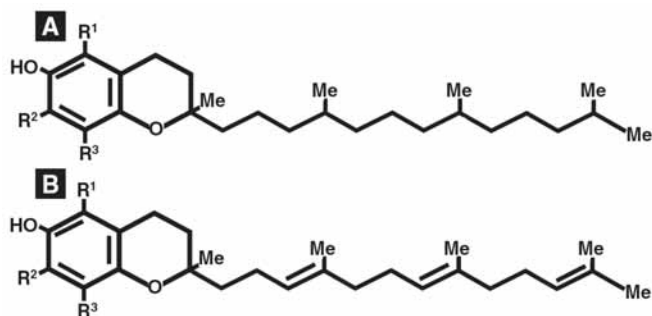
Vir: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2006/NEW01436.html>
Vitamin E so prvič odkrili v listih zelene solate leta 1922. Njegovo

Obetavni učinki manj znanih predstavnikov vitamina E

Bojan Doljak

kemijsko ime tokoferol je sestavljeno iz grških besed tokos (rojstvo) in phero (prinesti), saj je bilo znano, da vitamin E spodbuja plodnost. Zaradi OH-skupin v molekuli so mu dodali končnico -ol. Vitamin E tvorijo zelene rastline v procesu fotosinteze in predstavlja enega izmed esencialnih hranil za človeka. Kemijsko strukturo tokoferola so razjasnili leta 1938 in ga istega leta tudi prvič sintetizirali. Ena prvih terapevtski uporab α -tokoferola za zdravljenje omrzlin sega v leto 1950. Vitamina E inhibira biološke oksidacijske procese, njegovo pomanjkanje pa vodi v povečano oksidativno poškodbo membran in hemolizo eritrocitov, pri čemer postanejo membrane prepustnejše in mehansko bolj občutljive. Poleg tega, vpliva tokoferol, podobno kot holesterol, tudi na fluidnost membran. V telesu se lahko regenerira s pomočjo askorbata.

Vitamin E je v resnici skupno ime za 8 kemijsko podobnih snovi, prisotnih v naravi, in sicer so nosilci aktivnosti vitamina E štirje tokoferoli (α , β , γ , δ) in štirje tokotrienoli (α , β , γ , δ). Prehranska dopolnila



Slika: *Kemijski strukturi tokoferolov (A) in tokotrienolov (B). Spojine se med seboj razlikujejo še po prisotnosti metilnih substituent na mestih R1, R2 in R3.*

in vitaminski pripravki ponavadi vsebujejo le sintezno najlažje dosegljivo obliko- α -tokoferol, zato se več kot 99 % znanih literaturnih podatkov iz poskusov in študij pravzaprav nanaša le na α -tokoferol. V bazi podatkov PubMed je več kot 24.000 člankov, ki omenjajo vitamin E, od tega pa jih je le okrog 200 takšnih, ki navajajo učinke npr. tokotrienolov. Velika večina zaključkov o antioksidantni jakosti, zaščitnih učinkih ter neželenih učinkih vitamina E se tako nanaša na α -tokoferol, čeprav v literaturi to ni vedno eksplicitno omenjeno. S tem so zanemarjeni drugi učinki, ki jih imajo ostali predstavniki skupine vitamina E, zlasti γ -tokoferol in tokotrienoli. V zadnjih nekaj letih se vrstijo publikacije, iz katerih je razvidno, da se predstavniki družine vitamina E med seboj razlikujejo tako po jakosti, kot po vrsti delovanja. 400 i.e. α -tokoferola dnevno neodvisno od svojega delovanja zmanjša zlepljanje trombocitov z drugimi proteini za več kot 75 %. Tokotrienoli imajo močno izražene nevroprotektivne in protirakave učinke ter znižujejo raven holesterola v krvi. Že v nanomolarnih koncentracijah α -tokotrienol preprečuje poškodbo nevronov zaradi oksidativnega stresa, kar je najmočnejši učinek vseh osmih predstavnikov vitamina E. Tokotrienoli so v več poskusih tudi zmanjšali oksidativno poškodbo proteinov pri *Caenorhabditis elegans* in upočasnili rast človeških rakavih celic dojke. Noben enega od teh učinkov ne zasledimo pri α -tokoferolu. Najnovejši epidemiološki podatki še nakazujejo, da je γ -tokoferol povezan z nižanim tveganjem za nekatere vrste raka in miokardni infarkt in to v veliko večji meri kot α -tokoferol. α -tokoferol sicer res reagira s prostimi radikali hitreje kot drugi tokoferoli, vendar inaktivacija prostih radikalov ni edini mehanizem delovanja

predstavnikov vitamina E. Učinki desmetil tokoferolov (brez ene ali več metilnih skupin) niso neposredno povezani z njihovim antioksidativnim delovanjem, ampak najverjetneje delujejo protivnetno, antineoplastično in natriuretično preko drugačnih specifičnih interakcij.

Oksidativni stres igra pomembno vlogo tudi pri nastanku Alzheimerjeve bolezni (AB), pri čemer imajo lahko antioksidanti preventivno vlogo. Leta 2002 so v dveh neodvisnih študijah, ki sta zajemali 815 in 5395 zdravih prostovoljcev ugotovili, da vitamin E zmanjšuje verjetnost nastanka AB, vendar pa ni vseeno ali je vir tega vitamina hrana ali prehranska dopolnila. V študiji CHAP (*Chicago Health and Aging Project*), ki so jo od 1993 do 2002 izvajali v Chicagu na 3718 prebivalcih, starejših od 65 let, so potrdili, da tudi druge oblike vitamina E, ne samo α -tokoferol zmanjšujejo pogostnost in upočasnijo potek AB.

Vir celotne palete tokoferolov in tokotrienolov so predvsem rastlinska olja, zelena zelenjava in razni oreški. Prav zaradi povečane uporabe koruznega in sojnega olja je postal γ -tokoferol v Severni Ameriki, za razliko od evropskih držav, glavna s hrano pridobljena oblika vitamina E. Na tržišču so se že pojavila tudi iz naravnih virov pridobljena prehranska dopolnila, ki vsebujejo vseh osem naravnih tokoferolov in tokotrienolov.

Pri prebiranju rezultatov kliničnih študij moramo biti pozorni na podatek, kateri predstavnik je bil v študiji dejansko porabljen, ter paziti, da njegove učinke ne posplošimo na vse ostale predstavnike vitamina E. Na osnovi najnovejših literaturnih podatkov pa lahko sklepamo, da se bo zgodba o vitaminu E, zlasti o manj znanih tokoferolih in tokotrienolih, v prihodnjih letih zagotovo še dopolnjevala.

Znano je tudi, da pri sočasnem jemanju sinteznega α -tokoferola in vitamina E pridobljenega iz naravnih virov, α -tokoferol izpodriva druge oblike vitamina E.

Vir:

1. Sen CK, Khanna S, Roy S; Tocotrienols: Vitamin E beyond tocopherols. *Life Sci.* 2006; 78:2088-2098.
2. Morris MC, Evans DA, Tangney CC, Bienias JL, Wilson RS, Aggarwal NT, Scherr PA; Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:508-514.

Iz društvenega življenja

Nove pomožne snovi in novosti pri njihovi uporabi

Poročilo z 18. posvetovanja Tehnološke sekcije

Saša Baumgartner

8. junija 2006 smo izpeljali že tradicionalno 18. posvetovanje Sekcije farmacevtskih tehnologov pri SFD. Tudi tokrat je bilo prizorišče dogodka v PIC Lek, d.d.. Letošnje posvetovanje smo naslovili: **Nove pomožne snovi in novosti pri njihovi uporabi**. Vsi, ki že leta spremljate in se udeležujete posvetovanj Tehnološke sekcije, se boste gotovo spomnili, da smo v preteklosti obravnavali problematiko najrazličnejših pomožnih snovi, od polimerov do amfifilnih snovi. Vendar, tako kot povsod v farmaciji, je tudi na področju pomožnih snovi razvoj izjemno hiter. Zato smo bili v izvršnem odboru Tehnološke sekcije prepričani, da se je v vseh teh letih nabralo že toliko novosti, da jih lahko ponovno predstavimo kot celovito posvetovanje. In nismo se ušteli.

Strokovno-organizacijski odbor v sestavi: izr. prof. dr. Franc Vrečer, doc. dr. Janez Kerč, magistra Jelka Dolinar in jaz, je k sodelovanju pritegnil strokovnjake iz farmacevtske in kemijske stroke, ki zagotovo najbolje poznajo dogajanja na tem področju. Pridružili so se nam tudi trije tuji predavatelji, kar je posvetovanje še dodatno obogatilo. Pri sestavljanju programa simpozija nas je vodila želja, da področje ekscipientov zajamemo kar se da široko, in zdaj lahko zaključim, da nam je to v večji meri uspelo. V pričujočem poročilu bi rada povzela ključne poudarke posameznih predavateljev:

V uvodnem predavanju o peletiranju se je prof. dr. Stane Srčič vprašal, ali je morda na vidiku ekscipient, ki bi lahko nadomestil vse dobre lastnosti, ki jih izkazuje mikrokristalna celuloza. Za zdaj moramo žal odgovoriti, da tovrstnega materiala še ni, vendar se mu po nekaterih lastnostih približujejo uprašena celuloza, HPMC, κ -karagenan, pa tudi hitosan. Kolega Adnan Bešo nas je v svojem izčrpnem predavanju seznanil s posebnostmi ekscipientov, ki jih narekuje specifična tehnologija izdelave oropdisperzibilnih tablet. Le-te so v današnjih časih zelo priljubljena in tako rekoč popularna farmacevtska oblika. Vendar je izdelava takšnih tablet vseprej kot enostavna. Tablete morajo v ustih razpasti praktično takoj, imeti morajo prijeten okus in teksturo, še vedno pa morajo biti ustrezno mehansko stabilne. Vse te lastnosti zagotavlja ustrezen izbor razgrajeval (super razgrajevala), sladil in seveda tehnologij izdelave.

Tako kot je mikrokristalna celuloza izjemen material za peletiranje, so celulozni etri že dolgo nepogrešljiva pomožna snov za doseganje

podaljšanega sproščanja učinkovin iz tablet. Danes jih skušajo med drugim nadomestiti tudi z različnimi vrstami karagenanov, ki jih živilska tehnologija že dolga leta uspešno uporablja v različnih prehranjevalnih izdelkih. Karagenani so naravni polimeri, ki jih pridobivajo iz rjavih in rdečih alg. Odvisno od stopnje sulfatiranosti stranskih skupin, jih ločijo na κ -, λ - in ι -karagenan. Za doseganje podaljšanega sproščanja (0. reda) učinkovin iz ogrodnih tablet, je predvsem uporaben λ -karagenan sam, ali v kombinaciji z drugima dvema. O uporabnosti vseh karagenanov nas je v svojem predavanju seznanil gospod Bruno Leclercq iz družbe FMC-BioPolymer.

Povsem sintezne polimere, vendar biokompatibilne in biorazgradljive, namenjene za doseganje različnih načinov prirejenega sproščanja, nam je predstavila izr. prof. dr. Majda Žigon s Kemijskega inštituta. Osredotočila se je zlasti na sintezo in možno uporabo različnih dendrimerov in visoko razvejanih polimerov. Predstavniki družbe Degussa, gospod Hans-Ulrich Peterit, pa je na zanimiv način predstavil uporabo nekaterih sinteznih polimerov za filmsko oblaganje farmacevtskih oblik, s katerimi lahko zagotavljamo takojšnje sproščanje, podaljšano sproščanje ali dostavo učinkovin v kolon. Kot tretji predavatelj iz tujine je dr. Dirk Schmalz iz Syntapharme predaval o ohranjanju amorfnih struktur nekaterih učinkovin z izdelavo trdnih disperzij z uporabo HPMC acetata sukcinata.

Že v naslovu smo poudarili, da bodo na posvetovanju predstavljene tudi že dolgo poznane pomožne snovi, vendar z vidika njihove nove uporabe. Dr. Odon Planinšek nas je tako na visoko znanstvenem in strokovnem nivoju vpeljal v novosti pri uporabi SiO_2 . Le-ta se danes ne uporablja zgolj kot drsilo pri tabletiranju, pač pa za stabilizacijo amorfnih učinkovin v trdnih disperzijah, kot adsorbent za zdravilne učinkovine in tako za povečevanje njihove topnosti, za izdelavo sistemov s temperaturno nadzorovanim sproščanjem in nenazadnje za izdelavo nanodelcev in nanosfer. Tudi ciklodekstrini sodijo med že dolgo poznane pomožne snovi, vendar njihova uporaba v farmacevtski tehnologiji še ni povsem izkoriščena, kot nam je to povedal dr. Jernej Zadnik. Veliko si obetajo zlasti s pripravo različnih derivatov ciklodekstrinov, s katerimi želijo ob ohranitvi velikosti votline v ciklodekstrinih povečati njihovo topnost in zmanjšati citotoksičnost.

Nanotehnologija je danes pojem, ki ga srečujemo na najrazčnejših nivojih in v različnih strokah. Njen intenziven razvoj v zadnjih 15-ih letih je prinesel veliko novosti tudi na področju pomožnih snovi. Dr. Mateja Cegnar je skupaj s kolegico Petro Kocbek pripravila zanimivo predavanje o materialih in tehnologijah izdelave polimernih koloidnih dostavnih sistemov in sicer od nanodelcev, polimernih micelov, nanogelov ter o možnostih ciljane dostave učinkovin. Kot novost sta predstavili tudi polimerne terapevtike, kjer je meja med novo kemijsko entiteto in novim dostavnim sistemom praktično zabrisana, saj je učinkovina kemijsko vezana na nosilni polimer, le-ta pa je urejen v različne konjugate, dendrimerne, dendrisome. K sodelovanju smo pritegnili tudi tehnologe iz galenskih laboratorijev, kjer med drugim

razvijajo tudi deramatike in različne negovalne kozmetične izdelke. Magistra Liljana Koblar je predstavila nekatere trende na tem področju in v zaključku poudarila, da se tako kot ljudje tudi kozmetika vrača k svojim koreninam, torej nazaj k naravi.

Predavatelji se v svojih predavanjih večinoma niso ukvarjali z regulatornim vidikom uporabe novih pomožnih snovi, ki pa vsekakor ni zanemrljiv. Zavedati se namreč moramo, da med ekscipiente sodijo vse vhodne snovi, ki jih uporabljamo pri izdelavi zdravil in niso zdravilna učinkovina. Ekscipienti so vključeni v splošno monografijo Substanc za farmacevtsko uporabo v Ph. Eur. 5th Ed. in s tem sta kakovost ekscipientov in zdravilnih učinkovin izenačeni. Ker mora biti danes vsaka nova pomožna snov preizkušena in izdelana pod enakimi standardi kakovosti kot zdravilna učinkovina, ima to med drugim za posledico višje stroške izdelave in daljši razvojni čas. S stališča varnosti bolnikov pa je to edina prava pot in tega se morajo zavedati tudi proizvajalci novih pomožnih snovi.

Cilj simpozija je bil, da bi udeleženci s predstavljenimi vsebinami poglobili in razširili poznavanje področja ekscipientov ter da bodo tako pridobljeno znanje uspešno izkoriščali v svojih delovnih okoljih. Glede na predstavljeno, bi si upala trditi, da je bil namen dosežen.

Uspeh vsakega simpozija seveda ni odvisen le od predavateljev, pač pa tudi od udeležencev. Vsako leto si jih želimo več in to ne samo kot poslušalcev, pač pa kot kritičnih, soustvarjalcev dogajanja, ki z aktivno diskusijo širijo in mnogokrat tudi razjasnjujejo določeno problematiko. Tudi takšnih udeležencev imamo na srečo vsako leto

več. Če ne drugače, nas pohvalijo ali pograjajo na oddanih anketnih lističih.

Ocene letošnjega simpozija so bile visoke, tako v smislu organizacije kot tudi v smislu predstavljenih vsebin. Izjemnih pohval pa so bili deležni zlasti predavatelji. Takšne ocene simpozija nam v odboru Tehnološke sekcije seveda dajejo motiv za delo tudi v prihodnje. Vendar je danes, ob hudi konkurenci številnih izobraževanj, seminarjev, tečajev tako farmacevtskih kot tudi nekaterih drugih t.i. mehkih znanosti, le težko izpeljati simpozij, ki bi se ga udeležila velika množica slušateljev. Zato se poraja vprašanje o smiselnosti vsakoletnih simpozijev oziroma, ali bi tudi s finančnega stališča ne bilo bolj smiselno prirejati bienalna posvetovanja?! Pozivam Vas, da izrazite svoje stališče in ga posredujete preko elektronske pošte na SFD ali meni osebno.

Ob tej priložnosti bi se v imenu Strokovno-organizacijskega odbora zahvalila tudi obema generalnima pokroviteljema posvetovanja; Lek-u farmacevtski družbi d.d., Ljubljana in Krki, d.d., Novo mesto.

V prihodnjem letu bosta Tehnološka sekcija in Sekcija farmacevtskih znanosti v septembru v Ljubljani organizirali že 7. Centralnoevropski kongres iz farmacevtske tehnologije in biotehnologije. Dogodek bo združil priznane strokovnjake iz širšega evropskega in tudi svetovnega prostora. Pozivam Vas, da si v svoje koledarje zabeležite datum od 21. do 22. 9. 2007, hotel Mons, Ljubljana in da se srečanja zgotovo udeležite.



FARMACEVTIKA - DENTAL

Oskrbuje
lekarne,
bolnišnice,
zdravstvene
domove in
veterinarske
ustanove
po Sloveniji
z zdravili,
zdravstvenim
materialom
in dentalnimi
izdelki



FARMADENT

FARMADENT d.o.o.
Minařikova ulica 6, 2000 Maribor
Telefon: +386 2 450 28 11
Fax: +386 2 482 20 52
E-mail: info@farmadent.si

Navodila avtorjem

Strokovne članke in **druge prispevke** objavljamo v slovenskem, po dogovoru z uredništvom pa tudi v angleškem jeziku. Vsi poslani rokopisi morajo biti jezikovno in slogovno neoporečni. Uporabljena terminologija mora biti ustrezna, s poslušom za uveljavljanje ustreznih strokovnih izrazov v slovenskem jeziku. Navajanje zaščitenih imen zdravil in drugih izdelkov ali imen proizvajalcev je nedopustno. Dovoljeno je le v poglavju Materiali in metode, izjemoma pa še v primeru, če se objavi popoln seznam vseh na tržišču dostopnih izdelkov.

Strokovni **članki so recenzirani**, kar pomeni, da bodo avtorji oddali najmanj dve verziji besedila:

- prvo verzijo, ki jo uredništvo pošlje najmanj dvema recenzentoma v strokovno oceno in
- končno verzijo.

Med postopkom ugotavljanja primernosti prispevka za objavo v Farmacevtskem vestniku je zagotovljena tajnost.

Prva verzija

Predstavljajo jo:

- trije, na papir natisnjeni izvodi prispevka, na katerih avtorji niso imenovani, slike in preglednice pa so vključene v besedilo, ter
- prispevek v elektronski obliki.

Avtorji strokovnih člankov priložijo lastnoročno podpisan spremni dopis z naslednjimi podatki:

- naslov prispevka,
- imena in priimki avtorjev z vsemi nazivi,
- imena in naslovi inštitucij, v katerih so zaposleni,
- telefonska števila in elektronski naslov kontaktne osebe ter
- izjavo, da prispevek še ni bil objavljen ali poslan v objavo v drugo revijo, ter da se z vsebino strinjajo vsi soavtorji.

V primeru ponatisa slik ali drugih elementov v prispevku mora avtor priložiti dovoljenje založbe, ki ima avtorske pravice. Rokopisi strokovnih člankov lahko obsegajo največ **20.000** znakov, vključno s presledki, obseg prispevkov za rubriko zanimivosti iz stroke in iz društvenega življenja je lahko največ **6.000** znakov (vključno s presledki). Prispevki za rubriko osebne vesti ne smejo presegati **3.000** znakov (vključno s presledki). Prispevke o osebnih vesteh objavlja uredništvo ob jubilejih, smrti ali za posebne dosežke v aktualnem obdobju. Uredništvo si pridržuje pravico, da po strokovni presoji objavi tudi daljše prispevke.

Vsebina

naj bo sistematično strukturno urejena in **razdeljena na poglavja**. Izvirni raziskovalni članki naj imajo najmanj naslednja poglavja:

- Uvod,
- Materiali in metode,
- Rezultati in razprava,
- Povzetek v slovenskem in angleškem jeziku (vsak po največ 150 besed) in največ 5 ključnih besed v slovenskem in angleškem jeziku
- poglavje Sklep
- poglavje Literatura
- Kazalo vsebine, takoj za povzetkom in ključnimi besedami.

Besedilo

(Times New Roman 12, razmik vrstice 1,5) naj bo obojestransko poravnano.

Slike in preglednice

morajo biti opremljene s pripadajočim besedilom v slovenskem in angleškem jeziku.

Vsako trditev

je potrebno potrditi z **literaturnim virom**, zaporedno številko literaturnega vira pa navesti na koncu trditve, v oklepaju pred piko. Če je referenc več, so številke ločene z vejicami in presledki, npr. (1, 3, 8). Na koncu prispevka naj bo navedenih največ 30 literaturnih virov, po vrstnem redu, kot se pojavljajo v besedilu.

Primer navajanja literature:

1. Obreza A. Vanadij v živem organizmu in farmaciji. Farm Vestn 2003; 54: 713–718.
2. Danesh A, Chen X, Davies MC et al. The discrimination of drug polymorphic forms from single crystals using atomic force microscopy.
3. Pharm Res 2000; 17 (7): 887–890.
4. Doekler E. Cellulose derivatives. In: Peppas NA, Langer RS. Advances in polymer science 107; Biopolymers I. Springer-Verlag, 1993: 200–262.

Končna verzija

Avtor strokovnega članka prejme po opravljenem recenzijem postopku najmanj dve strokovni oceni in navodila glede sprejetja v objavo in potrebnih popravkov. Uredništvo pričakuje, da bo avtor pripombe recenzentov in uredništva upošteval in **najkasneje dva tedna po prejetju recenzij** poslal popravljen prispevek v elektronski obliki ter eno natisnjeno verzijo besedila na naslov glavne urednice.

Slike

morajo biti shranjene v ustreznem slikovnem formatu (zaželeno v jpg, bmp), tudi v natisnjeni verziji je potrebno slikovni material priložiti ločeno od besedila, oštevilčeno in označeno s pripadajočimi podnapisi. Fotografije morajo biti posnete z visoko ločljivostjo, najmanj 250 do 300 dpi, v enakih velikostih, kot jih avtor želi objaviti oz. prilagojene obliki revije.

Naslov prispevka

(v slovenskem in angleškem jeziku) in **naslovi** poglavij in podpoglavij naj bodo napisani krepko, vendar z malimi črkami (kakor v stavku).

V končni verziji morajo biti pod naslovom prispevka v slovenskem in angleškem jeziku napisana **polna imena vseh avtorjev** brez nazivov. Imena in priimke vseh avtorjev z nazivi, skupaj z imeni in naslovi ustanov, v katerih so zaposleni, je potrebno navesti ločeno na prvi strani. Elektronska in natisnjena verzija morata biti identični.

Pošiljanje strokovnih prispevkov

Prispevke v pisni in elektronski obliki avtorji **pošljejo na naslov**:

dr. Andrijana Tivadar, mag. farm.
glavna urednica Farmacevtskega vestnika
Tacenska 133 A, 1000 Ljubljana
e-pošta: andrijana.tivadar@siol.net

Korekture

Krtačne odtise prispevka je avtor dolžan natančno pregledati in označiti nujne popravke (tiskarske škrate), s katerimi ne sme posegati v vsebino prispevka. Korekture pošlje avtor v treh delovnih dneh na zgoraj navedi naslov.

Prvi avtor prejme tri izvode Farmacevtskega vestnika brezplačno. Članki so objavljeni tudi na spletni strani: www.sfd.si v pdf obliki.