

Arh.farm 2007;57: 10 – 23

Farmaceut u zdravstvenom timu za terapiju depresija i anksioznosti

**Branislava Miljković, Katarina Vučićević,
Marija Petronijević**

Institut za farmakokinetiku, Farmaceutski fakultet,
Univerzitet u Beogradu

Depresije i anksioznost predstavljaju bolesti savremenog doba velikog socijalnog i medicinskog značaja. Istraživanja su pokazala da se 15% pacijenata u apoteci javnog tipa javlja zbog mentalnih problema, pri čemu su 2/3 osobe ženskog pola (1). Depresije se mogu sekundarno razviti kao posledica postojećeg patofiziološkog procesa (npr. hipotireoidizma), primene nekih lekova (blokatora Ca kanala, statina, sulfonamida, nesteroidnih antiinflamatornih lekova, levodope, cimetidina, oralnih kontraceptiva, kortikosteroida i dr.) ili zloupotrebe psihoaktivnih supstanci (alkohola, u sklopu sindroma prekida uzimanja amfetamina i dr.) (1,2); dok anksioznost, pored uobičajeno prisutnog stresa, kao glavnog uzroka, može biti indukovana i lekovima koji stimulišu centralni nervi sistem (kofein, amfetamini), povlačenjem supstanci koje deluju depresivno na centralni nervni sistem iz hronične terapije (alkohol, hipnotici, anksiolitici) i nekim metaboličkim poremećajima (hiperventilacija, hipoglikemija, tireotoksikoza) (3). Kako su pomenuta dva poremećaja često u kombinaciji, hronična upotreba benzodiazepina (BDZ) može pogoršati depresivno stanje pacijenata i uzrokovati suicidalne epizode čak i kod onih koji ranije nisu imali depresivne poremećaje.

Veliki izbor lekova za terapiju depresija i anksioznosti, složeni mehanizmi dejstva, farmakokinetičke (FK) karakteristike i veliki potencijal za stupanje u interakcije, zahtevaju pažljivu procenu optimalnog antidepresiva (AD) i anksiolitika u smislu individualnog terapijskog pristupa i monitoringa pacijenta (4,5). Izbor optimalnog leka donosi se procenom efikasnosti, bezbednosti, potencijalnih interakcija, kao i stava samog pacijenta prema

propisanoj terapiji (jednostavnost primene, cena terapije) (6). Za sprovođenje bezbedne terapije i procenu potencijala za stupanje u interakcije AD i anksiolitika neophodno je poznavanje metaboličkih puteva i FK karakteristika ovih grupa lekova.

Klinički značajne farmakokinetičke karakteristike predstavnika grupa lekova za terapiju depresija i anksioznosti

Najznačajniji FK parametar za procenu stanja ravnoteže, dužine trajanja antidepresivnog efekta, povlačenja AD i zamene jednog AD drugim jeste poluvreme eliminacije leka ($t_{1/2}$) (7). U Tabeli I dat je prikaz predstavnika AD, njihovih aktivnih metabolita i odgovarajućih $t_{1/2}$.

Tabela I Poluvremena eliminacije antidepresiva i aktivnih metabolita i preporuke za prekid terapije (8,9)

Table I Antidepressants' and their active metabolites' half-lives of elimination, and recommendations for therapy discontinuation (8,9)

GRUPA	ANTIDEPRESIV, $t_{1/2}$ (h)	AKTIVAN METABOLIT, $t_{1/2}$ (h)	PREPORUKE ZA PREKID TERAPIJE
TCA ¹	Amitriptilin, 9 - 46	Nortriptilin, 18 - 48	Postepeno smanjivati dozu tokom 3 meseca
	Imipramin, 6 - 28	Dezipramin, 12 - 28	
	Nortriptilin, 18 - 84	10-hidroksinortriptilin, 18 - 48	
	Dezipramin, 11 - 46	2-hidroksidezipramin, ?	
MAOI ²	Fenelzin, 1.5 - 4	?	↓ dnevnu dozu po 15mg svake druge nedelje ili 10% nedeljno
SSRI ³	Fluoksetin, 4 - 6 dana	Norfluoksetin, 4-16 dana	Postepena obustava uglavnom nije neophodna
	Sertralin, 26	Demetilsertralin, 2-4 dana	↓ dnevnu dozu po 50mg na svakih 5-7 dana do konačne dnevne doze 25-50mg neposredno pre obustave
	Paroksetin, 21	Nema	↓ dnevnu dozu po 10mg na svakih 5-7 dana do konačne dnevne doze 5-10mg neposredno pre obustave
Noviji antidepresivi	Venlafaksin, 4	O-demetilvenlafaksin, 10	↓ dnevnu dozu po 25mg na svakih 5-7 dana do konačne dnevne doze 25-50mg neposredno pre obustave

¹ triciklični antidepresivi

² inhibitori monoamino oksidaze

³ selektivni inhibitori preuzimanja serotonina

U terapiji anksioznosti najznačajnije mesto zauzimaju BDZ. Jak anksiolitički efekat, koji se relativno brzo postiže (u okviru 1 sata po primeni) sa malim dozama, koje prouzrokuju minimalnu sedaciju, čini BDZ najčešće propisivanim anksioliticima (10). U pitanju je dosta heterogena grupa lekova zbog karakteristika koje su prvenstveno posledica njihove FK, a pre svega metabolizma. BDZ se metabolizuju reakcijama I faze metabolizma: oksidacijom posredstvom citohrom P450 (CYP) 3A4 izoenzima i reakcijama II faze – reakcijama konjugacije. Većina BDZ formira farmakološki aktivne metabolite I faze čija su $t_{1/2}$ duža od $t_{1/2}$ polaznih lekova. U Tabeli II su prikazana odgovarajuća $t_{1/2}$ aktivnih metabolita i približne *per os* doze BDZ koje odgovaraju jačini od 10mg diazepam (11). U pogledu nastajanja aktivnih metabolita i njihovih FK karakteristika, BDZ su klasifikovani na kratko-delujuće i dugo-delujuće (12) što determiniše njihov režim doziranja, ali i njihovu terapijsku primenu kao hipnotika, anksiolitika, anestetika, antikonvulziva. Većina dugo-delujućih BDZ se metabolizuje preko aktivnog nordiazepam čije je $t_{1/2}$ 36-200h (12).

Tabela II Poluvremena eliminacije BDZ i njihovih aktivnih metabolita uz prikaz doza benzodiazepina ekvivalentnih diazepamu jačine 10mg (10-12)

Table II Benzodiazepines' and their active metabolites' half-lives, and approximately equivalent dosages of BDZ to 10mg of diazepam (10-12)

LEK, $t_{1/2}$ (h)	AKTIVNI METABOLIT, $t_{1/2}$ (h)	ORALNA DOZA (mg) EKVIVALENTNA DIAZEPAMU 10mg
Alprazolam	hidroksilovani derivati, 6-12	0.5
Bromazepam, 20	10-20	5-6
Klonazepam, 30-50	18-50	0.5
Klobazam	12-60	20
Diazepam, 20-100	Nordiazepam, 36-200	10
Prazepam	Nordiazepam, 36-200	10-20
Lorazepam, 15	10-20	1

Klinički značajne interakcije

S obzirom da se i AD i anksiolitici metabolizuju primarno posredstvom izoenzima CYP 450, predstavljaju grupe lekova koje imaju veliki potencijal za ispoljavanje klinički značajnih interakcija (13,14).

Metabolizam AD se odvija primarno preko CYP 2D6, 2C19 i 3A4 (15), što ukazuje na njihov naročit potencijal za stupanje u interakcije sa drugim lekovima. Osim toga, neki SSRI (fluoksetin, paroksetin i fluvoksamin) su potentni inhibitori CYP 450 (3A4 i 2C19), pa je njihovu primenu u kombinovanoj terapiji potrebno pažljivo pratiti zbog mogućih interakcija sa brojnim supstratima ovih izoenzima. Sertralin i citalopram, supstrati CYP 3A4 i 2C19 izoenzima, pokazuju značajno manji stepen inhibicije, pa predstavljaju prvu liniju SSRI grupe za pacijente koji su na politerapiji.

Veliki broj pacijenata zbog dodatnih zdravstvenih problema se nalazi na kombinovanoj terapiji i izloženi su riziku od mogućih interakcija lekova (Tabela III, IV). Klinički značaj lek-lek interakcija se ispoljava u neophodnosti korigovanja režima doziranja usled promene kliničkog odgovora pri kombinovanoj terapiji. Iako je uticaj soka od grejpfruta (inhibicija metabolizma preko CYP 3A4), alkohola (hronična upotreba dovodi do indukcije CYP 2E1) i pušenja (duvanski dim 3 puta povećava aktivnost CYP 1A podfamilije izoenzima) nedovoljno dokumentovan, potrebno je praćenje odgovora i individualni pristup pacijentu (16).

Naročit potencijal za interakcije sa hranom i lekovima pokazuju MAOI, zbog čega danas ovi lekovi ne predstavljaju prvu liniju terapije (moguće teške hipertenzivne krize u kombinaciji sa velikim brojem lekova i hranom).

Uloga farmaceuta u zdravstvenom sistemu je da poznaje glavne enzime odgovorne za dominantne metaboličke puteve i inhibitorni ili induktorni potencijal lekova, kako bi bili u mogućnosti da prepoznaju rizik od primene kombinovane terapije. U ovim slučajevima poseban oprez je neophodan, jer se radi o lekovima male terapijske širine koji deluju na nivou centralnog nervnog sistema. Kao posledica nekorigovanja režima doziranja u slučaju klinički značajnih interakcija, povećana je incidenca neželjenih efekata ili izostajanje terapijskog efekta (14,15).

Tabela III Klinički značajne interakcije u koje stupaju antidepresivi (1,13,15,16)
Table III Clinically significant interactions of antidepressants (1,13,15,16)

GRUPA AD	LEKOVI SA KOJIMA STUPAJU U INTERAKCIJE	MEHANIZAM	EFEKAT	ZNAČAJ I KORAK KOJI TREBA NAPRAVITI
TCA	SSRI	inhibicija CYP 2D6	↑ nivo TCA u serumu	Ukoliko je pacijentu, koji već uzima TCA, potrebno uvesti još jedan AD, SSRI nisu prva linija
	fenotiazinski antipsihotici	inhibicija metaboličkih puteva TCA	↑ nivo TCA u serumu	Poseban oprez zbog mogućeg ↑ QT intervala i indukcije ventrikularnih aritmija
	rifampicin, fenitoin	indukcija enzima	↓ nivo TCA u serumu	AD efekat izostaje, potrebno prilagoditi dozu TCA
SSRI	antipsihotici, varfarin, antiaritmici, β-blokatori	inhibicija CYP 2D6	↑ nivo interagujućeg leka u krvi	Rizik zbog akumulacije interagujućeg leka (supstrata izoenzima), potrebno smanjiti dozu
	Kodein	inhibicija CYP 2D6	↓ konverzija kodeina u morfin	Izostanak analgetičkog efekta, potrebno primeniti veću dozu kodeina
	Teofilin, klomipramin, imipramin, klozapin	inhibicija CYP 1A2	↑ nivo interagujućeg leka u krvi	Izraženi neželjeni efekti, potrebno smanjiti dozu interagujućeg leka
	BDZ , haloperidol, fenitoin, karbamazepin, blokatori Ca kanala, antiaritmici, ciklosporin	inhibicija CYP 3A4	↑ nivo interagujućeg leka u krvi	Izraženi neželjeni efekti, potrebno smanjiti dozu interagujućeg leka
Ireverzibilni inhibitori MAO	hrana koja sadrži tiramin (mlečni proizvodi), antihipertenzivi, levodopa, simpatomimetici	efekat tiramina kao prekursora noradrenalina; inhibicija metabolizma kateholamina	potenciranje neželjenih efekata - hipertenzivne krize	Upozoriti pacijenta na veliki potencijal MAOI za interakcije i ukazati koje namirnice da ne koristi
Nefazodon	BDZ , haloperidol, statini, blokatori Ca kanala	inhibicija CYP 3A4	↑ nivoa interagujućeg leka u krvi	Izraženi neželjeni efekti, potrebno ↓ dozu interagujućeg leka
Preparati sa kantaronovim uljem	varfarin, oralni kontraceptivi, antiepileptici, antipsihotici, inhibitori HIV proteaza/reverzih transkriptaza	indukcija CYP 1A2 i 3A4	↓ plazma konc. interagujućeg leka	Preparati kantaronovog ulja su lako dostupni i u širokoj upotrebi, ali potrebno je upozoriti pacijenta na moguće interakcije.

Tabela IV Klinički značajne interakcije benzodiazepina sa drugim lekovima (14,15)

Table IV Clinically significant interactions of benzodiazepines with other drugs (14,15)

LEKOVI SA KOJIMA BDZ STUPAJU U INTERAKCIJU	MEHANIZAM	EFEKAT	ZNAČAJ I KORAK KOJI TREBA NAPRAVITI
AD <i>Tri- i tetraciklični</i> SSRI	Nije potpuno jasan Inhibicija metabolizma BDZ preko CYP3A, 2C19, 2D6	Aditivna depresija CNS-a Uočeno ↑Cmax, ↑t _{1/2} , ↓CL alprazolama i diazepama	Pratiti klinički odgovor i imati individualni pristup pacijentu.
Cimetidin i omeprazol	Inhibicija metabolizma BDZ preko CYP2D6, 3A4	Uočeno ↑PIK-a BDZ	Neophodno praćenje i individualni pristup pacijentu.
Antiepileptici	Nejasan, ali verovatno na nivou preklapanja metaboličkih puteva	Karbamazepin i fenitoin dovode do ↑CL diazepama	Pratiti klinički odgovor i u skladu s tim preuzeti određenu akciju.
Antimikotici	Inhibicija metabolizma BDZ preko CYP3A4	Uočeno je da ketokonazol i itrakonazol dovode do ↑PIK-a, ↑Cmax i ↑t _{1/2} većine BDZ	Izbegavati istovremenu primenu ovih lekova, (izuzetak - diazepam se može u uobičajenim dozama kombinovati sa antimikoticima).
Makrolidni antibiotici	Inhibicija metabolizma BDZ preko CYP3A4	Eritromicin ↓CL triazolama na polovinu, ↑konc. i ↓Vd triazolama na trećinu	Doze midazolama i triazolama smanjiti za 50-75% uz eritromicin, klaritromicin.
Lekovi koji deluju na bolesti kardiovaskularnog sistema	Diltiazem i verapamil inhibiraju CYP3A4	diazepam i digoksin - uočene su ↑konc. digoksina. Propranolol ↑t _{1/2} i ↓CL diazepama, dok nema značajan uticaj na lorazepam i alprazolam. Diltiazem i verapamil dovode do ↑C i efekta midazolama, triazolama.	Interakcije sa β blokatorima najčešće ne zahtevaju promene u režimu doziranja. ↓ doze midazolama/triazolama za 50% uz blokatore Ca kanala.
Oralni kontraceptivi	Inhibicija metabolizma nekih oksidovanih BDZ.	Oralni kontraceptivi ↑efekat alprazolama, diazepama, nitrazepama.	Pratiti klinički odgovor i imati individualni pristup pacijentu.

Komplijansa

Iako je klinička efikasnost AD dobro dokumentovana, ciljevi primenjene terapije (potpuna remisija simptoma unutar 4-6 meseci i prevencija njihovog ponovnog razvoja) praktično se postižu u svega 25-35% pacijenata zbog neadekvatnog lečenja i niskog stepena *komplijanse* (1,17). Procenjuje se da oko polovine pacijenata prerano prekida započetu terapiju (već u prvih mesec dana) (18) i u Tabeli V su prikazani faktori koji u najvećoj meri tome doprinose. U rešavanju navedenih farmakoterapijskih problema mesto farmaceuta je od neprocenjivog značaja, ali ispitivanja pokazuju da ovaj kapacitet u zdravstvenom sistemu još uvek nije optimalno iskorišćen (19,21).

Tabela V Faktori koji doprinose preranom prekidu primene antidepresiva (17)

Table V Factors contributing early discontinuation of antidepressants' therapy (17)

ZDRAVSTVENI RADNIK	PACIJENT	TERAPIJA
Loša komunikacija	Slaba motivacija	Neželjeni efekti
Neadekvatan izbor terapije	Ne oseća poboljšanje simptoma	Odloženi početak delovanja
Suboptimalna doza	Prerana procena da su simptomi nestali	Složeno doziranje
Neadekvatno trajanje terapije	Izostanak socijalne podrške	Bez efekta na komorbiditet
	Cena leka	

Značajan uzrok niskog stepena komplijanse jesu ispoljeni neželjeni efekti primenjenih AD (17), stoga je potrebno da farmaceut informiše pacijenta o mogućim neželjenim efektima koji prate terapiju. Pacijentima koji uzimaju TCA treba posvetiti posebnu pažnju zbog mogućih kardiovaskularnih neželjenih efekata (posturalna hipotenzija, produženje QT intervala). Osim toga, zbog izraženih antiholinergičkih efekata (kognitivna disfunkcija, suva usta, zamućen vid, urinarna retencija, konstipacija), TCA mogu biti teško podnošljivi (naročito za starije pacijente, kao i za vozače). Primenu SSRI generalno ne prate tako teški neželjeni efekti, ali zbog mučnine i gastrointestinalnih smetnji prerana obustava uzimanja ovih lekova je takođe česta. Dodatni oprez za pacijente koji su na SSRI terapiji nalaže mogućnost razvoja retkog, ali veoma opasnog *serotoninskog sindroma* (SS) kao posledica potenciranog dejstva serotonina (hipertermija, muskularna rigidnost, hipertenzija, tahikardija). SS se može javiti pri kombinovanju AD (SSRI sa MAOI, kantarionovim uljem,

litijumom, triptanima, tramadolom, venlafaksinom, kao i MAOI sa TCA, bupropionom, venlafaksinom, tramadolom, triptanima, litijumom) (22), pa je uloga farmaceuta da faktore rizika za nastanak SS identifikuje, prati/interveniše i osigura bezbednost pacijenta. Poznato je da TCA, SSRI i venlafaksin potenciraju problem seksualne disfunkcije u pacijenata obolelih od depresije, što bi se moglo ublažiti zamenom propisanog leka sa nefazodonom ili mirtazapinom (2). Svi AD mogu izazvati hiponatrijemiju (pospanost, konfuzija ili konvulzije), kada je neophodno hitno obustaviti terapiju.

U cilju podrške komplijanse i sprovođenja racionalne farmakoterapije, preporuka je da farmaceut u razgovoru sa pacijentom razmotri sledeća pitanja (19):

1. Suštinski značaj terapije je redovno uzimanje propisanih doza leka (u skladu sa uputstvom);
2. Efekat AD se razvija za 2-4 nedelje, dok neželjene efekte pacijent može iskusiti ranije i obustaviti terapiju. Informisanjem pacijenta o početku dejstva leka, mogućim neželjenim efektima i posledicama obustave terapije mogu se prevazići barijere pacijenta prema lečenju;
3. Naglasiti pacijentu da je neophodno da nastavi sa redovnim uzimanjem AD čak i kada se oseti znatno bolje (2), s druge strane terapija BDZ mora biti ograničena na period 2 - 4 nedelje;
4. Ne prekidati samoinicijativno terapiju (bez prethodnog dogovora sa lekarom);
5. Ukazati pacijentu da su mu za sva pitanja na raspolaganju farmaceut ili lekar.

Uloga farmaceuta je da sagleda sve faktore koji bi mogli prouzrokovati nizak stepen komplijanse i da u interaktivnoj komunikaciji sa pacijentom osigura primenu racionalne farmakoterapije (21).

Sindrom prekida terapije

Pri povlačenju BDZ iz terapije, kod više od 40% pacijenata je moguća pojava *sindroma prekida (withdrawal syndrom)* (10). Tokom povlačenja BDZ pacijenti ne bi trebalo da konzumiraju kafu, koriste preparate protiv glavobolje i migrene koji sadrže kofein, nesedativne antihistaminike npr. pseudoefedrin, alkohol jer svi oni deluju kao stimulansi centralnog nervnog sistema, što bi moglo da pogorša i oteža povlačenje BDZ iz terapije (11). Dva osnovna stuba uspešnog prekida terapije BDZ su stupnjevito smanjivanje doze BDZ i neophodna podrška pacijentu. Trend postepenog smanjivanje doze BDZ zavisi od početne doze BDZ, jer pacijenti koji uzimaju veće doze BDZ lakše tolerišu veća smanjenja istih (11,23). Cilj je postići postepen, lagan i stalan pad koncentracije BDZ u krvi i tkivima. Sa kratko-delujućim BDZ (alprazolam,

lorazepam) ovo je teško, jer usled njihove relativno brze eliminacije dolazi do velikih fluktuacija između maksimalnih i minimalnih koncentracija leka u krvi u okviru svakog intervala doziranja. Zbog toga se najčešće preporučuje da se pacijenti „prebace” sa kratko-delujućih na dugo-delujuće BDZ (npr. diazepam). Postoje različite sheme za povlačenje BDZ u zavisnosti od leka, doze i faktora pacijenta. Vrlo je korisno pacijentu, osim usmenog uputstva, omogućiti i pisanu formu režima povlačenja BDZ, jer pacijenti vole da beleže svoj napredak što im daje dodatni motiv za postizanje krajnjeg cilja. Ovi rasporedi, s vremena na vreme, mogu zahtevati korekcije individualno prilagođene pacijentima (11). Treba imati u vidu da se povlačenje BDZ lakše i brže sprovodi u bolničkim uslovima, gde su odgovornost pacijenta i farmakološki problemi manji, za razliku od situacije kada je pacijent u svom okruženju gde je neophodno da vodi uobičajen život, ali uz povećanu odgovornost o sopstvenom zdravstvenom problemu (11,23). U tom smislu, uloga farmaceuta u javnom sektoru je od esencijalnog značaja. Privremena upotreba drugih lekova, posebno sedativnih TCA je indikovana tokom povlačenja BDZ. Rezultat povlačenja BDZ je determinisan propisanom dozom, tipom BDZ, dužinom terapije, zdravstvenim stanjem pacijenta, uzrastom, stepenom sindroma prekida, ali i motivisanošću pacijenta (10).

Prekid uzimanja AD može pratiti veliki broj psiholoških i fizioloških znaka i simptoma (*antidepressant discontinuation syndrome*). Tipični simptomi su: simptomi nalik gripu, nesanica, mučnina, gubitak ravnoteže, poremećaji senzornih funkcija, anksioznost i agitiranost, a javljaju se u oko 20% pacijenata koji su uzimali AD duže od 6 nedelja (8). Sindrom prekida terapije se najčešće javlja u roku od 3 dana od prestanka uzimanja AD i potrebno je unapred upoznati pacijenta sa mogućim simptomima i ohrabriti ga da se oni uglavnom spontano povlače unutar 1-2 nedelje. U ozbiljnijim slučajevima (psihoza, katatonija ili teški kognitivni poremećaji), koji su ipak retki, potrebna je hitna intervencija kliničara. Sindrom prekida terapije je opisan kod gotovo svih AD, ali je češći kod predstavnika sa kraćim $t_{1/2}$ (npr. češći pri obustavi paroksetina nego fluoksetina) i verovatnoća njegove pojave proporcionalna je dužini trajanja terapije. Problem se uglavnom rešava postepenim smanjivanjem doze leka tokom određenog perioda (i do 6 meseci) – *dose tapering* (Tabela I). Uloga farmaceuta je da upozori pacijenta da redovno uzima terapiju i ne prekida je svojevolejno, ali i da u razgovoru sa pacijentom prepozna simptome prekida terapije i ohrabri ga da oni uglavnom nisu opasni i da su reverzibilni. U slučajevima izuzetno teške podnošljivosti potrebno je uputiti pacijenta lekaru, kako bi se ponovo razmotrio režim prekida terapije.

Zamena antidepresiva

Posebnu pažnju zahtevaju pacijenti kojima lekar, zbog izostanka efekta, propiše zamenu jednog AD drugim. Potencijalni rizik po pacijenta pri zameni AD (*switching antidepressants*) minimizira se izborom adekvatne „tehnike“: direktna zamena, zamena nakon *wash-out* perioda ili postepeno uvođenje novog leka uz postepeno smanjivanje doze inicijalnog (*cross-taper*). Pri izboru tehnike zamene potrebno je sagledati: dozu i $t_{1/2}$ inicijalnog leka, potencijalne interakcije i moguće efekte prekida primene inicijalnog leka (koji se često pogrešno protumače kao neželjeni efekti novog leka) (2). Danas se uglavnom (zbog jednostavnosti primene, efekta i na često pridruženu anksioznost, povoljnijeg profila neželjenih efekata i komparabilnog AD efekta sa ostalim grupama) lečenje depresija započinje nekim predstavnikom SSRI. Zamena propisanog SSRI, u slučaju izostanka efekta, drugim lekom iz iste grupe ima smisla, jer iako svi konačno deluju tako što povećavaju količinu serotonina na sinaptičkom nivou, SSRI se međusobno razlikuju u pogledu molekulske strukture, FK i farmakodinamičkih karakteristika. Zamenom jednog SSRI sa drugim kod velikog broja pacijenata (42-71%) postiže se željeni terapijski odgovor (24). Pritom, međusobna zamena SSRI je generalno jednostavna i obavlja se neposredno uz relativno mali rizik od SS, jer SSRI imaju uglavnom kratko $t_{1/2}$. Izuzetak je fluoksetin ($t_{1/2}$ 4-6 dana i aktivni metabolit sa $t_{1/2}$ 4-16 dana). Zbog njegovog dužeg efekta, najbezbednije je obustaviti primenu fluoksetina tokom nekoliko dana (*wash out* period), kako bi se omogućila njegova eliminacija, pa tek onda primeniti drugi SSRI. Prihvatljiva je i direktna međusobna zamena SSRI i venlafaksina, dok pri zameni SSRI sa mirtazapinom ili obrnuto, preporuka je *cross-taper* zbog njihovog potpuno različitog mehanizma dejstva. Oprez je potreban pri zameni SSRI sa nefazodonom i obrnuto zbog mogućeg razvoja SS pri zajedničkoj primeni. U ovom slučaju preporuka je da se inicijalni lek postepeno ukida iz terapije, a zatim obezbedi nekoliko dana *wash out* perioda, pa tek onda uvede novi lek. Zbog opasnosti od razvoja SS, *wash out* je imperativ i u slučaju zamene SSRI sa MAOI (dužina *wash out* perioda zavisi od $t_{1/2}$ SSRI i kreće se od 1 npr. citalopram do 5 nedelja npr. fluoksetin) ili obrnuto, pri zameni MAOI sa SSRI (*wash out* 2 nedelje).

Razvoj tolerancije

Primena BDZ kao anksiolitika opravdana je samo u slučajevima teške, onesposobljavajuće anksioznosti i tada je terapija BDZ isključivo kratkotrajna (2-4 nedelje). Razvoj *tolerancije* na anksiolitički efekat BDZ, čini ih neefikasnim lekovima za dužu terapiju, te stoga terapija ne bi trebalo da traje duže od 1 do 4 meseca redovne primene (10).

Zloupotreba benzodiazepina

Poslednjih godina, sve veći problem, predstavlja *zloupotreba* benzodiazepina, jer su postali relativno „lako” dostupni lekovi. Mnogi pacijenti prekoračuju propisane doze i ne pridržavaju se uputstava koja su im data, dok postoje i oni koji ih upotrebljavaju kao supstance sa ciljem izazivanja euforije, sa razvojem istih neželjenih efekata i sindroma prekida kao i oni koji koriste propisane terapijske doze (10). Stoga bi farmaceuti trebalo da budu svesni ovog problema i da aktivno u njemu učestvuju sa aspekta provere racionalne farmakoterapije prilikom izdavanja lekova. Isto tako, postojanje jedinstvenog informacionog sistema kontrole broja propisanih i izdatih lekova po pacijentu sprečio bi njihovu zloupotrebu.

Farmakoterapija u starih pacijenata

Poseban aspekt je farmakoterapija u starih pacijenata, kod kojih je potreban naročit oprez prilikom doziranja lekova. Starije osobe su posebno osetljive na efekte BDZ i AD koji obično imaju produženo $t_{1/2}$ usled smanjenog metabolizma na nivou jetre. Opšte govoreći, preporučene doze BDZ starijima bi trebalo da budu oko 1/3 - 1/2 preporučenih doza za odrasle osobe (11).

Zaključak

S obzirom na poziciju i znanje, uloga farmaceuta je da prati bolesnika i pruži mu podršku i potrebne informacije u svim fazama terapije. Individualni pristup i praćenje pacijenta su ključni elementi za farmakoterapijski uspeh u lečenju mentalnih bolesti. Takav pristup zahteva organizaciju primarne zdravstvene zaštite zasnovanu na multidisciplinarnom sistemu u kojem farmaceuti, svojim znanjem i veštinama, kao i neposrednim kontaktom koji imaju sa pacijentom, zauzimaju značajno mesto u sprovođenju terapije i unapređenju kvaliteta života pacijenata sa depresijom i ansioznošću.

Ključne reči: farmakokinetika, interakcije, komplijansa, farmaceutska zdravstvena zaštita.

Literatura

1. Fraser K, Martin M, Hunter R, Hudson S. Mood disorders: Drug treatment of depression. *Pharm J* 2001; 266: 433-42.
2. Carter K. Management of clinical depression. *Hospital Pharmacist* 2002; 9: 223-8.
3. Ashton CH. Insomnia and anxiety. From: Walker R, Edwards C. *Clinical Pharmacy*. Churchill Livingstone, Edinburgh – Toronto, 1999; 393-6.
4. Nemerof CB. The burden of severe depression: A review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatric Res* 2007; 41: 189-206.
5. Bleakey S. Anxiety disorders – the pharmacological management. *Hospital Pharmacist* 2006; 13: 119-22.
6. Kingsbury S, Simpson G. Considerations in choosing an antidepressant. *Psychopharm* 2001; 52: 1435-6.
7. Miljkovic B, Pokrajac M. Značaj farmakokinetike antidepresivau terapiji depresija. *Arh. farm.* 2001; 3-4: 321-9.
8. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J. Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006; 3: 449-56.
9. Armstrong L. Antidepressant update. *Topics in Drug Therapy*. 1997
10. Ashton CH. Insomnia and anxiety. Iz Walker R, Edwards C, eds. *Clinical Pharmacy*. Edinburgh-Toronto, 1999; 393-6.
11. Benzodiazepine Addiction, Withdrawal and Recovery. <http://www.benzo.org.uk/FAQ1.1.htm> (pristupljeno u aprilu 2007)
12. Pokrajac M. Terapijski značaj metabolizma i farmakokinetike benzodiazepina. *Arh farm* 2001; 3-4: 213-21.
13. Nieuwstraten C, Labiris NR, Holbrook A. Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *Can J Psychiatry* 2006; 51: 300-16.
14. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J Clin Pharm Ther.* 1999; 24: 347-55.
15. Tanaka E, Hisawa S. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and cytochrome P450 system. *J Clin Pharm Ther* 1999; 24: 7-16.
16. Stockley HI, ed. *Stockley's Drug Interactions*, 6th ed. London: Pharmaceutical Press, 2002.
17. Masand PS. Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clin Ther* 2003; 8: 2289-304.
18. WHO Adherence to long-term therapies. Evidence for action. 2003.
19. Brook O, Hout H, Nieuwenhuys H, Heerdink E. Impact of coaching by community pharmacists on drug attitude of depressive primary care patients and acceptability to patients; a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharm* 2003; 13: 1-9.

20. Bungay K, Adler D, Rogers W, McCoy C, Kaszuba M, Supran S, Pei Y, Cynn D, Wilson I. Description of a clinical pharmacist intervention administered to primary care patients with depression. *General Hospital Psychiatry* 2004; 26: 210-8.
21. Garfield S, Smith F, Francis SA. From black clouds to lighter grey: how pharmacists can help in depression. *Pharm J* 2004; 272: 576-7.
22. Wright J, Howard Gray A, Goodey V. *Clinical pharmacy*, London: Pharmaceutical Press, 2006.
23. Pavlov-Sofronijević J, Erić LJ. Uvođenje i prekid u primeni benzodiazepina. *Arh farm* 2001; 3-4: 233-42.
24. Ferentz KS. Why, when, and how to switch antidepressants. *Modern medicine*. 2004 <http://www.modernmedicine.com/> (pristupljeno u aprilu 2007)

Pharmacist in health-care team involved in treatment of depression and anxiety

**Branislava Miljković, Katarina Vučićević,
Marija Petronijević**

Department of Pharmacokinetics, Faculty of Pharmacy,
University of Belgrade, Serbia

Summary

The complexities of actions, pharmacokinetic characteristics, potential for interactions of antidepressants and anxiolytics require wide range of issues to consider in the provision of pharmaceutical care. Pharmacists have an important role to play in providing information for patients about interactions of antidepressants and anxiolytics with the other drugs, adverse reactions, duration of treatment, dosage in the context of minimum and maximum dosages, withdrawal syndrome of benzodiazepines, antidepressant discontinuation syndrome. Support of adherence to therapy, individualisation of care and follow-up are important issues for pharmacists in the treatment of depression and anxiety.

Pharmacists' accessibility and their expertise in the use of medicines mean that they are well placed to provide information for patients, but strategies to optimise the ability of pharmacists to perform such roles need to be developed.

Key words: pharmacokinetics, interactions, compliance, pharmaceutical care.
