

# AZ ANTIDEPRESSZÍVUMOK ÁTTEKINTÉSE A TCA-KTÓL A HARMADIK GENERÁCIÓS SZEREKIG

Almási János<sup>1</sup>, Rihmer Zoltán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Organon Hungary Kft, Orvosi Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest

Érkezett: 2004.10.10.

Elfogadva: 2004.11.30.

## ÖSSZEFOGLALÁS

A szerzők közleményükben röviden áttekintik az unipoláris major depresszió (MDD) patomechanizmusára vonatkozó jelenlegi álláspontokat és a vonatkozó farmakoterápiás lehetőségeket. Részletesebben tárgyalják az egyes antidepresszívum generációkat a korai tri- és tetraciklikus (TCA) készítményektől a modern, kettős hatású szerekig, beleértve természetesen a még ma is igen népszerű szelektív szerotonin visszavétel-gátlókat. Kitérnek az egyes hatástani alcsoportok farmakodinámiás sajátosságaira, hangsúlyozva az ezekből fakadó terápiás előnyöket, az esetlegesen fellépő mellékhatásokat, bizonyos esetekben az egyes készítményekre speciálisan vonatkozó jellemzőket, megpróbálva objektív képet adni a gyakorló pszichiáternek, farmakoterápiája optimális megválasztásában. Szerzők közleményük végén kitérnek a kombinációs lehetőségekből fakadó előnyökre, és esetleges hátrányokra is.

**KULCSSZAVAK:** unipoláris major depresszió, TCA-k, SSRI-k, kettős hatású szerek, kombinációk

## REVIEW OF THE ANTIDEPRESSANTS FROM TCAS TO THE THIRD GENERATION DRUGS

Standpoints regarding the pathomechanism of unipolar major depressive disorder (MDD) and the relevant pharmaco-therapeutical possibilities are discussed in the paper. Generations of the antidepressants from the tri- and tetracyclic drugs (TCAs) to the modern, dual-acting antidepressants, including the still popular selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are surveyed in more detailed. Pharmacodynamic properties of each antidepressant subgroup with the therapeutic benefits, the occasional side-effects and with some characteristic features of the detailed ingredients in certain cases are emphasized. Some benefits and possible disadvantages regarding the combinations are also discussed briefly.

The main aim of this review is to give an objective approach to the psychiatrists in order to choose the best and optimal pharmaco-therapeutical method in their daily practice.

**KEYWORDS:** unipolar major depressive disorder, TCAs, SSRIs, dual-acting drugs, combinations

## BEVEZETÉS

Az unipoláris major depresszió (MDD) kialakulásában döntő szerep jut a szerotonin és noradrenalin, valamint a dopamin és az acetilkolin mennyiségi és aránybeli változásainak. Mivel a neurotranszmisszió (szintézis, tárolás, felszabadulás, kötődés, visszavétel, lebomlás) több lépcsős folyamat, egyes állomásai genetikailag is hibásak lehetnek, továbbá bármely ponton sérülhetnek az élet során (stresszválasz, maradandó sérülékenység). A gyógyszeres kezelés alapja az ingerületátvitel valamely lépésébe történő beavatkozás által, a neurotranszmitterek mennyiségi illetve aránybeli megváltoztatása, amely legtöbb eset-

ben, de nem mindig, a csökkent szerotonin vagy noradrenalin szint növelését jelenti. A biogénamin hipotézis ma az MDD patomechanizmusának legelfogadottabb magyarázata, amely az antidepresszívumok hatásmechanizmusának felfedezése után vált nyilvánvalóvá.<sup>1,2</sup> Ma már azonban tudjuk, hogy a betegség problematikája ennél lényegesen bonyolultabb, mely intracellulárisan, a génexpresszió szintjén történik. Ennek kutatása ma a pszichofarmakológia egyik slágertémája.<sup>3</sup> A neurotranszmitterek szintjének változtatása a szinaptikus résben tehát csupán elsődleges magyarázatául szolgálhat a későbbiekben intracellulárisan lezajló, eddig még nem teljesen ismert folyamatoknak. Ezt mi sem igazolja jobban annál, mint

hogy ma már az idevonatkozó kutatások nem elsősorban a transzmitterek szintjét befolyásoló új molekulák felé, hanem sokkal inkább új támadáspontok, mint az immunrendszer vagy a corticotropin releasing faktor (CRF) antagonisták illetve a glükokortikoid-(GC)-receptor antagonisták felé mozdulnak el.<sup>4</sup>

Az MDD kezelésében elsősorban gyógyszereket, valamint pszichoterápiát alkalmaz a kezelőorvos. Speciális kezelési mód az ún. téli depresszió gyógyításában a fényterápia, valamint a kifejezett napszaki ingadozást mutató, általában súlyos depresszió esetén eredményes a teljes, vagy részleges alvásmegvonás. A depresszió igen súlyos formáiban (pszichotikus depresszió, vitális szorongás, kifejezett szuicid készlettség, valamint terápia-rezisztencia esetén) elektrokonvulzív terápia alkalmazása is szóba jön.<sup>5</sup>

A biológiai pszichiátria az MDD gyógyszeres kezelését (farmakoterápia) részesíti előnyben. A farmakoterápia elsődleges eszközei az antidepresszívumok, valamint a nagy potenciálú, benzodiazepin típusú anxiolitikumok. Az első 12 hetet magába foglaló akut szakaszban legfőbb cél a depressziós tünetek oly mértékű csökkentése illetve megszüntetése, hogy a beteg munkába állhasson, korábbi életvitelét folytatni tudja. Ez a szakasz a legveszélyesebb a szuicidium szempontjából, mivel az antidepresszív hatás az első két hétben csak ritkán jelentkezhet, és ha erről a beteg nem kap megfelelő felvilágosítást, akkor a gyógyszer szedését idő előtt abbahagyhatja, visszaeshet, és az öngyilkosság kockázata megemelkedik. Az akut szakaszban főleg szorongás, insomnia vagy szuicid gondolatok esetén, a legtöbb antidepresszívum mellé nagypotenciálú benzodiazepint (alprazolam, clonazepam) kell adni. Ennek a szuicidium prevencióban is jelentősége lehet. Az antidepresszívumokat nem kellő hatás esetén augmentálhatjuk még lítiummal, vagy pajzsmirigyhormonnal. Az akut szak után – a tünetmentesség elérését követően – folyamatosan hat hónapig javallt az antidepresszívum adása a relapszus megelőzése céljából. A fenntartó kezelés célja a stabilitás biztosítása, a depresszió visszatérésének megakadályozása. Ez évekig vagy akár élethossziglani gyógyszereszedést is jelenthet azoknál a depressziósoknál, akiknek már legalább három epizódjuk volt korábban, illetve időskorúaknál, ahol a depresszió visszatérésének fokozott a kockázata.<sup>4</sup> A kezeletlen depresszióknak számos súlyos következménye lehet. A beteg munkateljesítménye csökken, munkaképtelenné válhat, esetleg leszázalékolásra kerül sor. A depresszió rontja a szo-

matikus betegségek gyógyulását. Az ilyen betegek gyakrabban és hosszabb ideig vannak kórházban. Az öngyilkosságban meghaltak 55-75 százaléka major depresszióban szenved a cselekmény idején, de csak 12-15 százalékuk részesül antidepresszív farmakoterápiában.<sup>6</sup>

## AZ ANTIDEPRESSZÍVUMOK ELSŐ GENERÁCIÓJA (1957-1980)

Az antidepresszívumok első generációjának megjelenése és „fénykora” az 1957-1980 közötti időszakra datálódik a lítium és a konvulzív terápiaikat követően. Az idetartozó klasszikus szereket két csoportra oszthatjuk: tri- és tetraciklusos antidepresszívumok (TCA-k) és monoamino-oxidáz (MAO) gátlók. Ez a felosztás kicsit ugyan zavarosan hat, hiszen egy szerkezeti (tri- és tetraciklusos) és egy funkcionális (MAO gátló) jellemzőt ragad ki, mégis azonban a mai napig ezt a nomenklatúrát használja a pszichofarmakológia.<sup>7</sup>

### TCA szerek

Az idetartozó triciklusos vegyületek, elsősorban az imipramin, desipramin, dibezenpin és amitriptylin, valamint a tetraciklusos maprotilin valamennyien a noradrenalin preszinaptikus visszavételét végző transzportfehérje működését gátolják erősebben (visszavételgátlás, reuptake gátlás), de hatásaik, ha enyhén is, a szerotonerg rendszerben is érvényesülnek. A szintén első generációs clomipramin és trimipramin már olyan TCA-k, amelyek inkább a szerotonin, mint a noradrenalin visszavételét gátolják, de még úgy, hogy noradrenerg hatásaik is vannak. A felsorolt készítmények igen hatékony antidepresszívumok. Az imipramin és az amitriptylin még mindig „arany standardként” szolgál összehasonlító vizsgálatokban. Ennek megfelelően az újabb szerek beköszönte után sem nélkülözheti a pszichiáter kellék-tárából a TCA-kat, mert bizony vannak olyan súlyos, major depresszióban szenvedő, gátolt vagy terápia rezisztens betegek, ahol már csak ezek a szerek hathatnak monoterápiában, vagy kombinációkban. Külön előny, hogy a clomipramin infúziós formában is létezik, ami tovább javíthatja hatékonyságát a hospitalizáció ideje alatt. Rendkívül hatékony antidepresszívumokról van tehát szó, mégis számos árnyoldala lehet a TCA-kkal való kezeléseknél, ami magyarázatul szolgálhat fokozatos eltűnésükre vonatkozólag. Ezek a szerek nem szelektívek, ami itt elsősorban azt jelenti, hogy nemcsak noradrenerg és szerotonerg, hanem kolinerg, hisztaminerg és dopaminerg hatásaik is

vannak, valamint a noradrenerg rendszerben olyan receptorális funkciókat is befolyásolnak, mellyel esetenként súlyos mellékhatásokat is okozhatnak. TCA kezelés során olyan antikolinerg mellékhatások jelentkezhetnek, mint szájszárazság, vizeletretenció, homályos látás, székrekedés, tachikardia, súlyosabb esetben elmezavar. Antikolinerg mellett antihisztaminerg mellékhatások előfordulásától is tartani kell, amik szedáció vagy jelentősebb súlygyarapodás formájában jelentkezhetnek. Emellett ezek a készítmények kardiovaszkuláris szempontból sem biztonságosak: növelhetik a szívfrekvenciát, növelhetik a vérnyomást vagy éppen ortosztatikus hipotenziót okozhatnak. Nyilván szerotonerg hatásaik folytán is jelentkezhetnek mellékhatások, mint szexuális diszfunkció vagy gasztrointesztinális panaszok (émelygés, hányás), illetve szorongás, alvászavarok vagy fejfájás.<sup>8</sup>

### MAO-gátlók

Az első generációs MAO-gátló szerek közé az irreverzibilis, nem szelektív MAO-gátlók tartoznak, amelyek a MAO-A és MAO-B enzimeket egyaránt gátolták, akadályozva ezzel a transzmitterek lebomlását a neuron végkészülékében. Terápiás szempontból legjelentősebb képviselőjük egy hidrazidszármazék, a nialamid volt. Nagy hatékonyságú készítményként tartják számon, amely triaminerg hatása révén a dopamin mennyiségét is közvetlenül befolyásolta. Irreverzibilis mivoltából fakadóan azonban ma már nem használják számottevően, hazánkban egyáltalán nem. Ennek oka, hogy a bél-MAO hosszú távú gátlásával gátolja a tiramin metabolizmusát, ezért tiraminban gazdag táplálék fogyasztása esetén hipertóniás krízis jelentkezhetett (sajtreakció). E veszély elhárítására a betegnek tiraminmentes diétán (sajt, máj, halak, vörösbor, stb. mellőzése) kellett élnie végig a kezelés alatt, ami többek között jelentősen rontotta életminőségét. A nialamid és a többi MAO-bénító (phenelzin, izokarboxazid, tranilcypromin) további hátrányos tulajdonsága, hogy kombinálni őket egyetlen más antidepresszívummal sem lehet, sőt váltás esetén minimum 14 napos wash out periódus javallt.<sup>9</sup>

### Egyéb szerek

A két klasszikus első generációs gyógyszer csoport mellett szintén idetartozik még két másik készítmény is, nevezetesen a preszinaptikus  $\alpha_2$ -blokkoló mianserin, valamint az ún. reuptake-fokozó tianeptin. Ez utóbbi farmakodinámiás tulaj-

donságait illetően mindenképpen „kakukktójásnak” számít az antidepresszívumok között. Hatásának lényege, hogy elsősorban a szerotonerg rendszerben hatva nem gátolja, hanem fokozza a transzmitter visszavételét a szinaptikus részből (SSRE – selective serotonin reuptake enhancer), azaz éppen ellene dolgozik a TCA-eknek. Antidepresszív hatására több magyarázat is létezik:

- bizonyos nézetek szerint nem az a lényeg, hogy a transzmitter mennyisége nő vagy csökken a szinaptikus részben, hanem az, hogy ez a folyamat időben gyors változást eredményezzen, elindítva olyan intracelluláris folyamatokat, amelyek a depressziós tünetek csökkenéséhez vezetnek;
- elképzelhető, hogy a tianeptinnek akár pre-, akár posztzinaptikusan valamilyen specifikus receptorhatása révén indukálódnak intracelluláris folyamatok.

Mindkét nézet igaz lehet, de a lényeg mindenképpen az, hogy a biogén-amin hipotézis bizonytalanságát a tianeptin eltérő hatásmódja is igazolja. A szer további előnye, hogy mellékhatásprofilja biztonságos.

A preszinaptikus  $\alpha_2$ -blokkoló mianserin nem visszavételgátlás, hanem közvetlen receptorhatás révén gyógyítja a depressziót. Farmakodinámiás tulajdonságának lényege, hogy a noradrenerg neuron végkészülékén preszinaptikusan elhelyezkedő  $\alpha_2$ -autoreceptor blokkolásával gátolja a noradrenalin negatív feedback-jét, amelynek eredményeképpen a transzmitter dúsul. A mianserin szintén kizárólag a noradrenerg rendszerben hat, hosszú távú kezelés során (6–9 hónap után) azonban a preszinaptikus szerotonerg neuron végkészülékén lévő  $\alpha_2$ -heteroreceptor blokkolásával némiképpen a szerotonin mennyiségét is képes növelni. Mindenképpen említést érdemel továbbá, hogy a mianserin annak ellenére, hogy a szerotonerg rendszerben aktívan nem hat, a posztzinaptikus 5-HT<sub>2</sub> és 5-HT<sub>3</sub> receptorokat blokkolja, ami különösen alkalmassá teszi a őt arra, hogy szerotonerg hatású készítményekkel (elsősorban SSRI szerekkel) kombinációban alkalmazzuk (lásd később), hiszen a közvetlen antidepresszív hatásért a posztzinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptor a felelős, az 5-HT<sub>2</sub> és 5-HT<sub>3</sub> receptorok pedig inkább a szerotonerg mellékhatások kialakulásáért felelősek, így azok blokkolása kivédheti a szorongást, az alvászavarokat, az izzadást, a tenziós fejfájást, a szexuális diszfunkciót valamint a gasztrointesztinális panaszokat. A mianserin antidepresszív hatékonysága a visszavétel-gátló TCA referencia

szereknek megfelelő. Mellékhatásként ortosztatisz hipotenzió, szedáció és étvágyfokozódás jelentkezhet. Ez utóbbiak a mianserin nagyfokú antihisztaminerg affinitásának köszönhetőek. Hazai vizsgálatokban a mianserin hatékonynak bizonyult a depresszióhoz társult tenziós fejfájások és alvászavarok kezelésében mono- és kombinációs terápiákban is, noha indikációja ezen területekre nem terjed ki. Az  $\alpha_2$ -blokkoló kategóriában említést érdemel még az idazoxan és a ritanserin. Az előbbi a mianserinél szelektívebb receptorhatással bír, az utóbbi pedig inkább a migrén és a tenziós fejfájások kezelésében mutatkozott ígéretnak. Hazánkban közülük csak a mianserin van forgalomban.<sup>10-13</sup>

### AZ ANTIDEPRESSZÍVUMOK MÁSODIK GENERÁCIÓJA (1980-1990)

Az idő előrehaladtával a 70-es évektől a biogénamin hipotézis specifikálódott, aminek az lett az eredménye, hogy olyan nézetek láttak napvilágot, melyek szerint a depresszió inkább szerotonerg, mint noradrenerg problematika. Ennek megfelelően az irányba történt elmozdulás, hogy olyan szereket fejlesszenek, amelyek szelektíven a szerotonerg rendszerben hatnak, de természetesen őrizték meg klinikai hatékonyságukat és szelektivitásukból kifolyólag javuljon biztonságosságuk, csökkenjenek mellékhatásaik, és hosszútávon is jól tolerálhatóak legyenek. Így születtek meg a szelektív szerotonin visszavétel gátlók (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI), amelyek szelektíven a szerotonerg rendszerben gátolják a preszinaptikus transzportfehérjék működését.

#### SSRI szerek

Az SSRI-k erősen szelektív hatásmechanizmusa az egyéb antidepresszívumokhoz képest számos előnyt biztosít a gyógyszercsoportnak, amely ezzel szignifikáns mértékű előrelépést jelent a depresszió farmakoterápiájában. Jóllehet klinikai hatékonyságuk megfelel a TCA-knak, túladagolás esetén sokkal kisebb a toxicitásuk, és az is tény, hogy valóban jobban tolerálhatóak. Az SSRI-kre speciálisan jellemző, hogy antikolinerg hatásaik incidenciája kicsi, és lényegében nincsenek kardiovaszkuláris mellékhatásaik. Ez jelentős mértékben javítja a depressziós beteg terápiás együttműködését, a compliance-t. Az is bizonyított, hogy az SSRI-k, annak ellenére, hogy nincs szedatív hatásuk, hatékonyabbak a TCA-knál a szorongással járó depresszió kezelésében. Az SSRI-k ráadásul szorongás alapú kórképekben, mint

kényszerbetegség (OCD), pánikzavar (PD), szociális fóbia, generalizált szorongás (GAD) és poszttraumás stressz betegség (PTSD) esetén is bizonyítottan hatékonyak, és sokuk indikációja a major depresszió mellett kiterjed az említett szorongásos kórképekre is. Azt ugyan egyik SSRI-ről sem igazolták meggyőzően, hogy hatékonyabb lenne a csoport többi tagjánál, szerkezeti különbségeik viszont a mellékhatások és a gyógyszerkölcsonhatások terén kvalitatív és kvantitatív különbségekben nyilvánulnak meg. E különbségek többsége pedig az egyes szerek farmakológiai és farmakokinetikai profiljának jelentős eltéréseit tükrözi, ami például az adagolás rugalmasságában, a wash-out periódus hosszában, a beszedett adag és a plazmaszint arányosságában, vagy a plazmaszint életkorfüggő változásaiban mutatkozik meg. A fluoxetin felezési ideje például jelentősen hosszabb a csoport többi tagjához képest (aktív metabolitjával, a norfluoxetinnel együtt 6-14 nap), esetlegesen jelentkező mellékhatásaira és a kölcsönhatásokra még szedésének leállítását után is hosszú ideig számíthatunk. A gyógyszerkölcsonhatások terén megnyilvánuló szignifikáns különbségek a gyógyszer-metabolizációban részt vevő fontos májenzimeket (mint CYP2D6, CYP1A2, CYP3A4) gátló hatásuk relatív potenciáljával áll összefüggésben. Az SSRI-k közötti különbséget magyarázhatja az is, hogy szerotonerg szelektivitásukban is eltérések mutatkoznak.

Szelektivitásukat tekintve legkevésbé szelektív a fluoxetin, amely azonban mégis a legnagyobb „karriert” futotta be, és akkoriban sokak szerint forradalmasította a depresszió kezelését. Sokáig egyeduralkodó volt, főleg az Egyesült Államokban.

A fluoxetinnél szelektívebb SSRI-ként tartják számon a csoport elsőként felfedezett képviselőjét, a fluvoxamint. Hátrányos tulajdonsága lehet a többi szerhez képest, hogy lassabb a hatáskezdet, viszont a fluoxetinnél lényegesen rövidebb a felezési ideje (15-16 óra). Alacsony piaci részesedése ellenére is a pszichiáterek egy része még ma is az egyik legoptimálisabb választásnak tartja.

A szelektivitás növekvő sorrendjében a következő SSRI a paroxetin. Hátránya, hogy a CYP2D6 enzimet jelentősen gátolja, valamint, hogy hosszú távon testsúlygyarapodást okozhat, és ronthatja a szexuális funkciókat. Ez utóbbi azonban nem paroxetin-specifikus mellékhatás, az SSRI-csoport összes tagjára jellemző lehet. Becslések szerint az SSRI-kezelt betegek 30-70%-a panaszkodik szexuális funkciózavarokra. A paroxetin előnye azonban, hogy az összes SSRI közül jelenleg neki

1. táblázat. Az SSRI-k hivatalosan regisztrált indikációs területei<sup>17</sup>

	fluoxetin	fluvoxamin	sertralin	paroxetin	citalopram
Depresszió	x	x	x	x	x
Demenciához társuló (vaszkuláris) depresszió					x
OCD	x	x	x	x	
Szociális fóbia			x	x	
Pánikbetegség			x	x	x
Agorafóbia			x	x	x
Bulimia nervosa	x				
PTSD			x	x	
GAD				x	

a legszélesebb a terápiás indikációja (lásd 1. táblázat).

A paroxetinnél szelektívebb SSRI a sertralin. Specifikusnak tűnő sajátossága, hogy szokásos 40-50 mg-os napi dózisa felett, 100 mg körül már nemcsak a szerotonin, hanem a dopamin visszavételét is képes gátolni, így az SSRI-k között egyedül, dopaminerg aktivitással is rendelkezik.

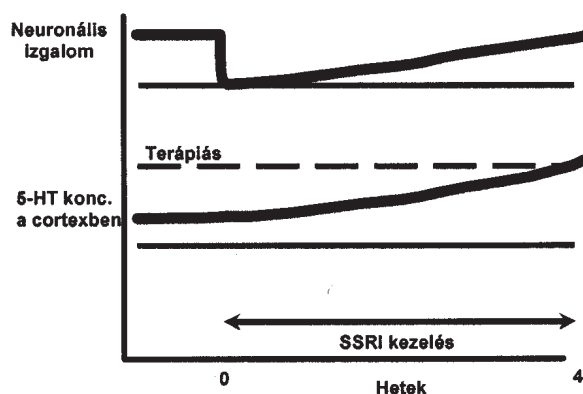
A legszelektívebb SSRI-ként a citalopramot tartják számon. Ez rendelkezik a leggyorsabb hatáskezdettel és a legbiztonságosabb mellékhatásprofilal. A májinterakció veszélye is alacsony, talán az émelygést és szexuális funkciózavarokat okozó hatása az egyedüli említésre méltó negatívum. Külön előny, hogy a citalopram infúziós formában is hozzáférhető, ami tovább javítja hatékonyságát hospitalizált betegek esetében. Magyarországon is regisztrált SSRI hatóanyag az escitalopram, ami a citalopram racém elegyének, a cirkulárisan polározott fény síkját balra forgató S-izomerje. Hatékonyságában, hatáskezdetében és mellékhatás-profiljában is némiképpen jobb lehet, mint a citalopram.<sup>14,15</sup>

Hosszabb idejű (>1 év) SSRI alkalmazást követően a diszkontinuációs szindróma veszélye fennáll, amit a kezelőorvosnak mindenképpen figyelembe kell vennie.

### Az SSRI szerek időkésése

Az SSRI antidepresszívumok csoportspecifikus hátránya a 2-3 hetes hatáskezdet, amíg a beteg a hangulatjavulás első jeleit tapasztalja. Sokszor ez alatt az idő alatt csupán a mellékhatások, leggyakrabban szorongás, alvászavarok, émelygés, hányás, szexuális funkciózavarok jelentkeznek, melyek ronthatják compliance-t. A kezdeti szorongás és alvászavarok kompenzációjára SSRI mellé az első időszakban nagypotenciálú benzodiazepint (alprazolam, clonazepam) is célszerű adni. Ha az adott készítmény szedésének idő előtti abbahagyása nem ellenőrzött körülmények között törté-

1. ábra. Az SSRI-k időkésése

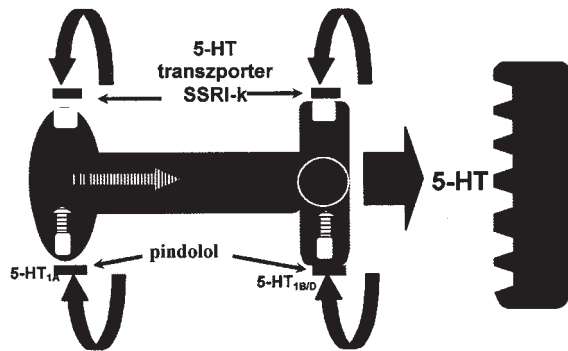


nik meg, annak akár katasztrófa is lehet a vége (pl. szuicídium vagy szuicid kísérlet).

A gyors hatás elmaradásának feltételezett oka, hogy a szerotonerg neuron végkészülékén preszinaptikusan elhelyezkedő 5-HT<sub>1B-D</sub> receptoron át, a felszabaduló szerotonin negatív feedback-kel gátolja saját további felszabadulását. Hozzávetőlegesen 2-3 hétnek kell eltelnie ahhoz, hogy az említett szerotonerg receptor elveszítse érzékenységét a szerotoninnal szemben. Ezzel párhuzamosan csökken a negatív feedback, a transzmisszió fokozódik, ami az antidepresszív hatás megjelenéséhez vezet. Az SSRI hatáskezdetét javíthatja egyrészt a mellé augmentált benzodiazepin, illetőleg korábbi próbálkozások szerint bizonyos mértékig a pindolol is, amely kis dózisban blokkolja az 5-HT<sub>1B-D</sub> receptorokat, így csökkenti a kezdeti negatív feedback intenzitását. Klinikai vizsgálatok azonban nem igazolták teljes mértékben a feltevés létjogosultságát.<sup>18</sup>

Döntő fontosságú tehát a hatáskezdet, amely a korábbi időszakban a nagyhatékonyságú TCA-k esetében nem volt olyan nagy jeletőségű, mint az SSRI-k megjelenése után, hiszen a TCA-k esetében nagyrészt kettős hatásról beszélünk, amely valamennyire képes kompenzálni az időkésést.

2. ábra. A szerotonerg szinapszis szerkezete



Emellett az is nyilvánvalóvá vált, hogy a betegek kb. egyharmada nem reagál SSRI antidepresszívumra.

A kezdeti felfokozott várakozások az SSRI-k felé az említett problematikák miatt csüggedni kezdtek, és újra a kettős hatású szerek kutatása felé mozdult el a tudomány.

#### A RIMA típusú moclobemid

A duális szerek tárgyalása előtt azonban még feltétlenül szót kell ejtenünk egy speciális hatástani alcsoportról, a RIMA-ról. A RIMA betűszó jelentése Reverzibilis, szelektív Inhibitora a MAO-A enzimnek. A csoport egyetlen ismert képviselője a moclobemid. Hatásaiban hasonlít az első generációs MAO-bénítókra, de szelektív, reverzibilis mivoltából fakadóan, alkalmazásakor sajtreakciótól nem kell tartani. A MAO-bénítók triaminerg hatását többé-kevésbé meg tudta őrizni, így hatékony antidepresszívumként alkalmazzák még ma is. Egyedüli probléma a moclobemiddel kapcsolatban az alvászavar és a tenziós fejfájás. Előnye azonban, hogy szexuális diszfunkciót csak ritkán okoz.<sup>19</sup>

#### AZ ANTIDEPRESSZÍVUMOK HARMADIK GENERÁCIÓJA (1990-1995)

Az SSRI típusú szerek relatíve lassúbb hatáskezdetűek, és az a tény, hogy a betegek közel egyharmada rosszul tűri azokat arra készítette a tudományt, hogy ismét térjen vissza a kettős hatású (noradrenerg-szerotonerg) antidepresszívumok kutatása felé. A duális szerek megjelenése előtt azonban két olyan új antidepresszívum került bevezetésre, amelyek nem rendelkeztek ugyan kifejezett kettős hatással, de farmakodinámiás tulajdonságaik révén mégis mindenképpen újszerűek voltak.

#### Bupropion és a reboxetin

Az egyik ilyen szer a bupropion. A bupropion újszerűsége abban rejlik, hogy elsősorban a dopamin visszavételét gátolja ugyan, de magasabb koncentrációban a noradrenerg rendszerben is hat reuptake inhibitorként, ami „kvázi kettős hatást” kölcsönzött a molekulának (dopamine and noradrenaline reuptake inhibitor: DNRI). A bupropion a moclobemid és a sertralin után tehát a harmadik olyan készítmény, amelynek dopaminerg aktivitása is van, új megközelítést hozva a depresszió patomechanizmusának kutatásába, bővítvén a biogén-amin hipotézist. Mono- és kombinációs terápiákban is hatékony antidepresszívum, amelyet a kezelőorvos sokszor olyankor használ, ha más már nem jöhet szóba. Előnye, hogy a moclobemidhez hasonlóan nem okoz szexuális diszfunkciót. Hátránya, hogy alkalmazása során sokszor jelentkezik alvászavar, amelyet mindenképpen kompenzálni kell benzodiazepinekkal. Mivel terápiás dózisban (150-300 mg) a bupropion gátolja a nikotinerger acetilkolin receptorokat, így hatékony lehet a dohányzásról való leszoktatásban is. Az EU számos országában a bupropion nem is antidepresszívumként, hanem dohányzásról való leszoktatószerként van regisztrálva.<sup>20</sup>

A másik harmadik generációs, de nem duális szer a reboxetin. Újdonságát az adja, hogy nagyfokú szelektivitásának köszönhetően kizárólag a noradrenerg rendszerben hatva, gátolja a neurotransmitter visszavételét (noradrenaline reuptake inhibitor: NRI). Noradrenerg aktivitása révén előnye, hogy depresszióval társuló meglassultság, demotiváltság esetén kiválóan alkalmazható. Hatékony antidepresszívum, amely azonban nem teljesen mentes a szerotonin-típusú mellékhatásoktól, így alkalmazásakor számítani kell szexuális diszfunkcióra, gasztrointesztinális panaszokra, tenziós fejfájásra. A kezelés elején benzodiazepin komedikáció szükséges. A hazai tapasztalatok szűkösek, várhatóan kombinációkban fogják majd alkalmazni SSRI illetve duális hatású szerek mellé.<sup>21</sup>

#### Trazodon és a nefazodon

Az ún. korai duális szerek közé tartozik a trazodon és továbbfejlesztett verziója, a nefazodon. Ez utóbbi elődjénél hatékonyabb és biztonságosabb. Gyengébben a noradrenerg, erősebben a szerotonerg rendszerben gátolják a neurotransmitter visszavételét úgy, hogy közben a poszt-szinaptikus 5-HT<sub>2</sub> receptorok blokkolásával egy sor szerotonerg mellékhatást kiküszöbölnek (szorongás, al-

vászavar, szexuális diszfunkció). A nefazodon hatékony antidepresszívum, Magyarországon azonban mégsem került bevezetésre.<sup>22</sup>

### *Kettős hatású visszavétel gátlók (venlafaxin, milnacipram, duloxetine)*

Azonos hatástani alcsoportot képez három, kettős hatású készítmény, a venlafaxin, a milnacipram és a duloxetine. Magyarországon ez utóbbi kettő nincs forgalomban (a duloxetine bevezetése várható), a venlafaxinnal kapcsolatban azonban már nagyszámú hazai tapasztalat áll rendelkezésünkre. A három antidepresszívum közötti hasonlóság az, hogy mindnyájan rendelkeznek kettős, noradrenerg és szerotonerg reuptake inhibitor hatással, valamint megfelelően szelektívek is, de a három közül kettőnél (venlafaxin, milnacipram) a kettős hatás megléte dózisfüggő, még a duloxetinnél dózistól függetlenül a kettős hatás mindvégig megmarad (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors: SNRI). A venlafaxin esetében a megállapítás konkrétan azt jelenti, hogy alacsonyabb napi dózisban (50-75 mg) szinte úgy viselkedik, mint egy SSRI szer. Növelvén a dózist 100-150 mg közé, beindul a noradrenerg aktivitás, és a szer kettős hatású reuptake gátlóként működik, majd még feljebb tornázva a napi dózist (200-225 mg) már inkább noradrenerg, mint szerotonerg az affinitás. A milnacipram esetében ez pont fordítva van, azaz alacsonyabb dózisban inkább noradrenerg magasabb bevitel esetén pedig inkább szerotonerg a hatás.

A venlafaxin nagyhatékonyságú, viszonylag gyors hatáskezdettel bíró antidepresszívum. A TCA referencia szereknél lényegesen szelektívebb a hatása, ennek köszönhetően antikolinerg és antihisztaminerg profillal nem rendelkezik. Hátránya azonban, hogy egyrészt kardiovaszkuláris szempontból nem túl biztonságos, tachikardizálhat, növelheti a vérnyomást, így időskori alkalmazhatósága különös figyelmet igényel, másrészt alkalmazása során sajnos nem ritkák az SSRI sze-

rekre jellemző mellékhatások sem, mint a szorongás, az alvászavar, szexuális diszfunkció, gasztrointesztinális panaszok. Kimagasló klinikai hatékonysága révén azonban a kedvelt szerek közé tartozik, emellett további erőnye, hogy GAD-ra indikált és a pánikzavar indikációja is várható.<sup>23-27</sup>

A transzmitter visszavételének gátlása révén ható antidepresszívumok összefoglalását és szelektivitásuk változását mutatja a 3. ábra.

### *Egyéb harmadik generációs szerek (gepiron, mirtazapin)*

A gepiron egy olyan, elsősorban az un. atípusos depresszió kezelésére szánt, antidepresszív hatású szer, amely kizárólag a szerotonerg rendszerben hatva, specifikus agonistája az antidepresszív és anxiolitikus hatásért felelős posztszinaptikus 5-HT<sub>1A</sub> receptornak. Hatása megegyezik a szintén 5-HT<sub>1A</sub> agonista anxiolitikummal, a buspironnal. A kettejük közötti alapvető különbség az, hogy a buspiron maximálisan tolerálható napi dóziséval nem érhető el olymértékű receptor-lefedettség, amely antidepresszív hatást hordozna magában. A gepiron ezzel szemben már alacsony napi mennyiségben is erősebb antidepresszív receptor affinitással bír. Sajnálatos módon azonban gyógyszerre válása kérdéses, lévén, hogy regisztrációs kérelmét az FDA (Food and Drug Administration) a közelmúltban, elegendő mennyiségű, meggyőző klinikai adat hiányában visszautasította.<sup>28</sup>

A mirtazapin a harmadik generációs, kettős hatású antidepresszívumok farmakodinámiás szempontból igencsak különleges képviselője. Duális szer, mely a noradrenalin és a szerotonin forgalmát is növeli, de nem visszavétel gátlással, hanem a preszinaptikusan elhelyezkedő  $\alpha_2$ -auto- és heteroreceptorok antagonizálásával. Emellett noradrenerg hatása („firing rate”) közvetlenül is áterjed a szerotonerg rendszerre. A mirtazapin duális hatásának szerotonerg oldala specifikus, azaz csupán az antidepresszív és anxiolitikus fő hatásért felelős, posztszinaptikus 5-HT<sub>1</sub> receptoron érvé-

3. ábra. A reuptake inhibitorok szelektivitásának változása

5-HT szelektivitás	SNRI	NA szelektivitás
	venlafaxin duloxetine milnacipram nefazodon, trazodon	
citalopram > paroxetin > fluoxetin > clomipramin > imipramin > dibenzepin > dezipramin > reboxetin > sertralin > fluvoxamin > tianeptin > amitriptylin > trimipramin > nortriptylin > maprotilin		
SSRI	„SRI”	NRI

nyesül, mert a mellékhatások kialakulásáért felelős, ugyancsak posztzinaptikus 5-HT<sub>2</sub> és 5-HT<sub>3</sub> receptorokat a mirtazapin blokkolja, minimalizálva ezzel az általa keltendő szerotonerg mellékhatásokat. Alkalmazása során a szexuális diszfunkció, a nausea és a hányás előfordulása elenyésző, emellett kardiovaszkuláris szempontból az SSRI szerekhez hasonlóan biztonságos. Fő receptorális hatásai mellett enyhe D<sub>2</sub>-antagonista hatással is bír, ami amellet, hogy antipszichotikus jelleget nem kölcsönöz a mirtazapinnak, kiválóan kiegészítheti atípusos antipszichotikumok, főként a risperidon hatékonyságát, annál is inkább, mert a risperidon pedig fő hatásai mellett enyhe antagonist hatást fejt ki a preszinaptikus  $\alpha_2$ -receptorokra. A főként pszichotikus tünetekkel társult hangulatzavarokban már jól bevált mirtazapin-risperidon kombináció további előnye, hogy májinterakciós szempontból is biztonságos. Ez főként annak tudható be, hogy a mirtazapin a CYP450 altípusok közül az 1A2-n, a 2D6-on és a 3A4-en is metabolizálódik, így mivel a 2D6-ot csupán minimálisan gátolja csak, gyakorlatilag bármilyen gyógyszerrel együtt adható (antidepresszívumok, antipszichotikumok, vérnyomáscsökkentők, antidiabetikumok, antibiotikumok, stb). Ez különösen előnyös lehet idős betegek antidepresszív farmakoterápiájának megválasztásakor.<sup>29-33</sup>

Annak ellenére, hogy indikációja csak a major depresszióra terjed ki, kedvező hatása lehet a depressziót kísérő szorongásra és alvászavarokra is. Ez utóbbi a mirtazapin 5-HT<sub>2</sub> blokkja mellett a szer nagymértékű, központi H<sub>1</sub>-antihisztaminerg profiljának is köszönhető, mely a mirtazapinnak a kezelés korai időszakában megjelenő szedatív mellékhatásait is okozza, továbbá étvágyfokozó hatásáért is felelős. Szorongásos kórképekre a mirtazapin nincs indikálva, bizonyos nyílt, ún. pilot study-k azonban pozitív tendenciákról számolnak be GAD-ban,<sup>36</sup> pánikzavarban,<sup>37</sup> PTSD-ben,<sup>38</sup> OCD-ben<sup>39</sup> és szociális fóbiában.<sup>40,41</sup>

Érdekesség még a mirtazapinnal kapcsolatban, hogy depresszióhoz társult fájdalomssindrómákban, és tenziós fejfájásokban is vannak kedvező tapasztalatok. Ez nem is annyira fő hatásainak, hanem inkább az ópiát és NMDA rendszereken keresztüli aktivitásainak köszönhető.<sup>34,35</sup>

A mirtazapin jelenleg az egyedüli olyan antidepresszívum, mely a hagyományos filmtabletta formánál korszerűbb, ún. ODT (orally disintegrating tablet – szájjában oldódó tablettá) formájában is hozzáférhető. Az új gyógyszerformának elsősorban a compliance javításában lehet szerepe.<sup>33</sup>

## KOMBINÁCIÓS LEHETŐSÉGEKRŐL RÖVIDEN

Jelen közlemény másodszerzőjének, Rihmer Zoltánnak legendássá vált mondása szerint a monoterápia olyan, mint a monogámia: Törekedni kell rá, de nem mindig sikerül! Nos igen, a kombinációknak sok esetben komoly létjogosultsága lehet az antidepresszív farmakoterápiában, főként nem megfelelő vagy részleges terápiás válasz, non-reszponderek, terápiaerezisztensek illetve az MDD súlyos epizódjában szenvedő, gátolt betegek esetében. Túl a bevezetőben már említett augmentációs lehetőségeken, az antidepresszívum-antidepresszívum kombinációk közül (a teljesség igénye nélkül) jó tapasztalatokat írtak le mianserin-moclobemid, mianserin-SSRI, mirtazapin-paroxetin, mirtazapin-citalopram, reboxetin-SSRI, bupropion-SSRI és venlafaxin-SSRI kombinációkról. A mianserin és a kettős hatású mirtazapin vs SSRI kombinációk előnye a klinikai hatékonyság növekedés mellett az, hogy mindkét említett antidepresszívum 5-HT<sub>2</sub> és 5-HT<sub>3</sub> blokkjának köszönhetően túlnyomórészt képes kompenzálni az SSRI-keltette szerotonerg mellékhatásokat, elsősorban az alvászavart és a szexuális diszfunkciót. Biztató lehet még a mirtazapin-venlafaxin kombináció is, főként terápiaerezisztens, vagy különösen súlyos, gátolt esetekben, de e két duális, nagyhatékonyságú antidepresszívum kombinációja egyes beszámolók szerint kiválthat szerotonin szindrómát, így ez esetben a haszon-rizikó kockázatot a szakorvosnak mindenképpen mérlegelnie kell.<sup>12,42,43</sup>

## ÖSSZEFOGLALÁS

A kedélybetegségek napjainkban már hatásosan kezelhetők. A kezelések általános célja a betegség tüneteinek enyhítése, az életminőség és az átfogó életfunkciók javítása. Az antidepresszívumok hatékonysága a major depresszió kezelésében jól megalapozott. A TCA-k eddig felül nem múlt hatékonyságának valószínű magyarázata a noradrenerg és szerotonerg rendszerekkel kialakuló nem szelektív interakciójuk. Más neurotransmitter rendszerekre (pl. kolinerg, hisztaminerg) gyakorolt hatásaik azonban számos, klinikailag releváns mellékhatást idéznek elő. A szelektív, de nem receptor-altípus szelektív SSRI-k bevezetése a terápiába nem eredményezett javulást a hatékonyságban, különösen nem a súlyosan depressziós betegek kezelésében. Jóllehet a túladagolás során jelentkező biztonság ebben a gyógyszercsoportban jelentősen fejlődött, azonban ezek



a szerek még mindig több, számottevő centrális és perifériás mellékhatást okozhatnak.

Egyre több neurobiológiai és neuroanatómiai kutatási eredmény támasztja alá azt a tényt, hogy az antidepresszív kezelés eredményességéhez a noradrenerg és szerotonerg transzmitter rendszerek aktivitása egyaránt hozzájárul. Ezt az irányvonalat követve az új antidepresszívumok fejlesztésekor a noradrenerg-szerotonerg kettős hatás kombinálására törekedtek, ugyanakkor a jobb tolerálhatóság végett a receptor-specifikus hatás is elengedhetetlen.

Az új, modern szerek megjelenésével megnőtt az esély arra, hogy a szakorvos célzottan megválaszthassa racionális farmakoterápiáját, mely nagy hatékonysággal és csak kevés (vagy hiányzó) mellékhatással bír. Ennek köszönhetően a depressziós beteg életminőségében gyorsabb és hatékonyabb változás következik be, ami az eddiginél megnyugtatóbban biztosíthatja felépülését és teljes értékű visszatérését a mindennapi életbe.

*Levelezési cím:*

*Dr. Almási János, orvosiigazgató  
Organon Hungary Kft.  
1134 Budapest  
Róbert K. krt. 64-66.*

#### IRODALOM

- Hirschfeld RMA, History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *J. Clin. Psychiatry* 2000; Vol. 61(Suppl. 6): pp. 4-6
- Fava M, The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J. Clin. Psychiatry* 2003; Vol. 64(Suppl. 13): pp. 589-597.
- Neumaier J, Gene transfer: A new dimension in anti-depressant therapy. *Pharm. News* 2001; Vol. 8: pp. 50-54.
- Shelton RC, Antidepressant therapy: new targets for drug development. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2001; Vol. 11: pp. 1693-1711.
- Andreasen NC, Black PW, Bevezetés a pszichiátriába. 1997; Medicina Kiadó, Budapest
- Rihmer Z, Kiss K, Bipolar disorders and suicidal behaviour. *Bipolar Disorders* 2002; Vol. 4(Suppl. 2): pp. 1-5.
- Slattery DA, Hudson AL, Nutt DJ, Invited review: The evolution of anti-depressant mechanisms. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2004; Vol. 18(1): pp. 1-21.
- Dorman T, Toxicity of tricyclic antidepressants; Are there important differences? *J. Int. Med. Res.* 1985; Vol. 13: pp. 77-83.
- Lecrubier Y, Risk-benefit assessment of newer versus older monoamine oxidase (MAO) inhibitors. *Drug. Saf.* 1994; Vol. 10: pp. 292-300.
- Boer T de, Nefkens F, Helvoirt A van, Delft AML van, Differences in modulation of noradrenergic and serotonergic transmission by the alpha-2 adrenoreceptor antagonists, mirtazapine, mianserin and idazoxan. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1996; Vol. 277: pp. 852-860.
- Funk S, Molnár B, Almási J, Horváth L, Drog-detoxifikációs alvászavar kezelése mianserinnel. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2000; Vol. 2(4): pp. 182-187.
- Hal V, Motika D, Almási J, Horváth L, Kombinációs kezelési lehetőség mianserinnel, depresszióhoz társuló tenziós fejfájásban és alvászavarban szenvedő betegeknel. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2001; Vol. 3(1): pp. 15-21.
- Hal V, Almási J, Horváth L, Mianserin, moclobemid és paroxetin monoterápiás lehetőségek összehasonlítása depresszióhoz társult, krónikus mindennapos fejfájás (chronic daily headache) kezelésében. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2001; Vol. 3(2): pp. 77-83.
- Edwards G, Anderson I, Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs.* 1999; Vol. 57: pp. 507-533.
- Sanchez C, Bogeso KP, Ebert B, Reines EH, Braestrup C, Escitalopram versus citalopram: The surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004; Vol. 174: pp. 163-176.
- Ditto KE, SSRI discontinuation syndrome: Awareness as an approach to prevention. *Postgrad. Med.* 2003; Vol. 114: pp. 79-84.
- Alkalmazási előírások hivatalos gyűjteménye. *Gyógyszer Kompéndium. Az OGYI hivatalos kiadványa,* Budapest, 2003.
- Blier P, Pharmacology of rapid-onset antidepressant treatment strategies. *J. Clin. Psychiatry* 2001; Vol. 62(Suppl. 15): pp. 12-17.
- Bonnet U, Moclobemide: Therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev.* 2003; Vol. 9: pp. 97-140.
- Haustein K-O, Bupropion: Pharmacological and clinical profile in smoking cessation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; Vol. 42: pp. 56-66.
- Hajos M, Fleishaker JC, Filipiak-Reisner JK, Brown MT, Wong EHF, The selective norepinephrine reuptake inhibitor antidepressant reboxetine: Pharmacological and clinical profile *CNS Drug Rev* 2004; Vol. 10: pp. 23-44.
- Gelenberg AJ, Trivedi MH, Rush AJ et al. Randomized, placebo-controlled trial of nefazodone maintenance treatment in preventing recurrence in chronic depression. *Biol. Psychiatry* 2003; Vol. 54: pp. 806-817.
- Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY, Venlafaxine: A 2003 update. *Clin. Ther.* 2003; Vol. 25: pp. 2138-2154.
- Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S et al. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001; Vol. 21: pp. 425-431.
- Alvarez W, Pickworth KK, Safety of antidepressant drugs in the patient with cardiac disease: A review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003; Vol. 23: pp. 754-771.
- Pacher P, Kecskemeti V, Trends in the development of new antidepressants. Is there a light at the end of the tunnel? *Curr. Med. Chem.* 2004; Vol. 11: pp. 925-943.
- Berk M, Duloxetine: A review. *Expert Rev. Neurother.* 2003; Vol. 3: pp. 447-451.
- Robinson DS, Sitsen JM, Gibertini M, A review of the efficacy and tolerability of immediate-release and extended release formulations of gepirone. *Clin. Ther.* 2003; Vol. 25: pp. 1618-1633.
- Nutt D, Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects.

- Acta Psychiatr. Scand. 1997; Vol. 96(Suppl. 391): pp. 31-37.
30. Faludi G, Sárosi A, Almási J, Horváth L, Füredi J, Első magyarországi tapasztalatok mirtazapinnal: multicentrikus nyílt klinikai vizsgálat major depresszió első epizódjában. *Neuropsychopharmacologia Hungarica* 2001; Vol. 3(3): pp. 117-124.
31. Loonen AJM, Doorschot CH, Oostelbos MCJM, Sitsen JMA, Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999; Vol. 10: pp. 51-57.
32. DeVane CL, *The American Psychiatric Press Textbook of Psychopharmacology*, 1998; 2nd ed. pp. 155-169.
33. Roose SP, Nelson JC, Salzman C, Hollander SB, Rodrigues H, Open-label study of mirtazapine orally desintegrating tablets in depressed patients in the nursing home. *Curr. Med. Res. Opin.* 2003; Vol. 19: pp. 737-746.
34. Schreiber S, Rigai T, Katz Y, Pick CG, The antinociceptive effect of mirtazapine in mice is mediated through serotonergic, noradrenergic and opioid mechanisms. *Brain Res. Bull.* 2002; Vol. 58: pp. 601-605.
35. Bendtsen L, Jensen R, Mirtazapine is effective in the prophylactic treatment of chronic tension-type headache. *Neurology* 2004; Vol. 62: pp. 1706-1711.
36. Goodnick PJ, Puig A, Devance CL, Freund BV, Mirtazapine in major depression with comorbid generalized anxiety disorder. *J. Clin. Psychiatry* 1999; Vol. 60: pp. 446-448.
37. Sarchiapone M, Amore M, De Risio S et al. Mirtazapine in the treatment of panic disorder: An open-label trial. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2003; Vol. 18: pp. 35-38.
38. Davidson JRT, Weisler RH, Butterfield MI et al. Mirtazapine vs placebo in posttraumatic stress disorder: A pilot trial. *Biol. Psychiatry* 2003; Vol. 53: pp. 188-191.
39. Koran L, Quirk T, Lorberbaum J, Mirtazapine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 1999; Vol. 9(Suppl. 5): S305-306.
40. Van Veen JF, Van Vliet IM, Westenberg HGM, Mirtazapine in social anxiety disorder: A pilot study. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2002; Vol. 17: 315-317.
41. Gonzales-Heydrich J, Raches D, Hsin O et al. An open-trial of the safety and efficacy of mirtazapine in children and adolescents with social phobia. *Child. Adolesc. Psychopharmacol* 2003; Vol. 13: pp. 423-424.
42. Fava M, Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiatry* 2001; Vol. 62(Suppl. 18): pp. 4-11.
43. Dimellis D, Serotonin syndrome produced by a combination of venlafaxine and mirtazapine. *World J. Biol. Psychiatry* 2002; Vol. 3: pp. 167.