

A második generációs antipszichotikumok szerepe az affektív zavarok kezelésében – a szakirodalmi adatok áttekintése és a jövő perspektívái

VÖRÖS VIKTOR

Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Pécsi Tudományegyetem, Pécs

Jelen tanulmány a második generációs antipszichotikumok szerepét tekinti át az affektív zavarok kezelésében. Ennek során az unipoláris major depresszív zavar, valamint a bipoláris affektív zavar különböző fázisainak és fenntartó kezelésének lehetőségeit mutatjuk be. A quetiapin sajátos szerepének értékelését követően az újabb farmakoterápiás nomenklaturai és csoportosítási szempontokról is beszélünk.

(*Neuropsychopharmacol Hung* 2012; 14(2): 103-112; doi: 10.5706/nph201206003)

Kulcsszavak: második generációs antipszichotikumok, affektív zavarok, quetiapin

Jelen tanulmányban a *második generációs antipszichotikumok* affektív zavarokban történő alkalmazási lehetőségeit tekintjük át. Először az unipoláris major depresszív zavar, majd a bipoláris affektív zavar mániás, valamint depressziós epizódjának, illetve fenntartó kezelésének újabb, evidenciákon alapuló stratégiái kerülnek megbeszélésre. Ezt követően a *quetiapin* sajátos szerepét vizsgáljuk, majd egy rövid pszichofarmakológiai kitekintés során a jövőre vonatkozó terápiás lehetőségeket és irányvonalakat tekintjük át, melynek során nemcsak a korszerű irányelvekről, de az újabb farmakoterápiás nomenklaturai és csoportosítási szempontokról is beszélünk.

A *hangulatzavarok*, ezen belül is az *unipoláris major depresszív zavarok* napjainkban mind nagyobb népegészségügyi jelentőséghez jutnak, hiszen az epidemiológiai vizsgálatok szerint a népesség közel egyötödét érintik életük során. Ezek a krónikus és visszaesésekre hajlamos lelki betegségek az összes betegségterhek rangsorában jelenleg a harmadik helyen állnak és a következő egy-két évtizedben akár az első helyre is kerülhetnek. Legtöbbször komorbid lelki és testi betegségekkel társulnak, súlyos pszichológiai és szociális funkciózavarhoz vezethetnek, aláássák az interperszonális, a családi és a társadalmi szerepeket, így az életminőség és a munkaképesség jelentős és sok esetben tartós romlását eredményezik (Fábián és mtsai, 2005; Osváth és Vörös, 2011). Éppen ezért az affektív zavarok eredetének, típusának és súlyosságának pontos értékelése és a tünettan etiológiájának

feltérképezése mind a hangulatzavar felismerésében, mind az adekvát terápia megtervezésében kiemelt jelentőséggel bír (Vörös, 2010).

TERÁPIÁS MEGFONTOLÁSOK AZ UNIPOLÁRIS MAJOR DEPRESSZÍV ZAVAR KEZELÉSE SORÁN

Manapság a tüneti javításon túl a teljes remisszió, a felépülés és a gyógyulás elérése a kitzűzött terápia-célok az unipoláris major depresszív zavar kezelése során. Mindezekhez nyújthat alapot a kezelés bázisaként a megfelelő, és a kellő ideig és dózisban alkalmazott *antidepresszív medikáció*. A világszerte elérhető különböző kezelési útmutatók konszenzusa alapján a major depresszív zavar első-vonalbeli kezelésére a szelektív szerotonin újrafelvétel gátló, vagy a kettős-hatású készítmények valamelyike ajánlott (Kennedy és mtsai, 2001; Bauer és mtsai, 2007). A széles terápiás repertoár ellenére azonban a depressziós páciensek 20-45%-a nem, vagy rosszul reagál az elsőként választott antidepresszívumra (Fredman és mtsai, 2000; Melander és mtsai, 2008). Ez különösen igaz a depresszió enyhe formáira, valamint a súlyos, rekurrens, illetve szövődményekkel is járó esetekre, melyek gyakran hospitalizációt igényelnek, jelentősen rontják a pszicho-szociális funkcionalitást és az életminőséget, továbbá magas szuicid rizikót is jelentenek (Sonawalla és Fava, 2001; Vörös, 2010).

Figyelembe kell vennünk azonban, hogy a *nem-megfelelő terápiás válasz (non-responder)* gyakran

csak látszólagos. Ilyen esetekben mindig mérlegelni kell, hogy az adott gyógyszert megfelelő dózisban és megfelelő ideig alkalmaztuk-e, továbbá, hogy megfelelő-e a diagnózis, illetve, hogy nem áll-e fent valamilyen komorbiditás, vagy egyéb szomatikus etiológia (organikus affektív zavar, vagy éppen felszívódási zavar), vagy olyan pszicho-szociális tényező, ami hátráltatja a gyógyulást. Mindemellett a compliance újraértékelése is fontos lehet nem-megfelelő terápiás válasz esetén.

Mindezek alapján rendkívül fontos a terápiás válasz adekvát értékelése. A klinikai kép, valamint a számos elérhető értékelőskála ellenére a terápiás válasz megítélése nem mindig könnyű feladat, és túlmutat a reszponder (van terápiás válasz) vagy non-reszponder (nincs terápiás válasz) dichotómián. Hiszen tág a spektrum a gyógyulás, a felépülés, a komplett remisszió, az inkomplett remisszió, a tüneti javulás, a tünetredukció, a terápiás válasz elégtelensége vagy elmaradása, az állapotromlás, a visszaesés, a kiújulás és a terápiaerezisztencia széles palettáján. Fontos hangsúlyoznunk, hogy manapság a gyógyulás, a felépülés, a teljes tüneti remisszió jelentheti a terápia sikerét. Hiszen az elégtelen terápiás válasz a már fent említett súlyos negatív következmények mellett a reziduális tünetek fennmaradásához, súlyosabb betegségelefolyáshoz, nagyobb relapszus-rizikóhoz, csökkent pszicho-szociális funkcionalitáshoz, alacsonyabb életminőséghez, magasabb szuicid rizikóhoz és fokozott mortalitáshoz vezethet (Fekadu és mtsai, 2009).

A NEM-MEGFELELŐ TERÁPIÁS VÁLASZRA ADHATÓ „MEGFELELŐ TERÁPIÁS VÁLASZOK” A TERAPEUTA RÉSZÉRŐL UNIPOLÁRIS MAJOR DEPRESSZÍV ZAVAR KEZELÉSEKOR

A fentebb említett következmények miatt klinikusként mindent el kell követnünk a *megfelelő terápiás válasz (komplett remisszió)* elérésére. Amennyiben az első-vonalbeli kezelés nem jár sikerrel, úgy először a látszólagos non-reszponder állapot (megfelelő dózis, idő, compliance, diagnózis, komorbiditás) kizárása szükséges, majd az alábbi terápiás lehetőségek megfontolása jön szóba (Fredman és mtsai, 2000).

1. Részleges javulás, vagy inkomplett remisszió esetén a *dózisemelés*, illetve a terápia hosszának növelése jelenthet megoldást.
2. Terápiás válasz hiányában *gyógyszerváltás* javasolt, általában egy másik hatástani csoportba tartozó szerre, például SSRI-ről valamely kettős-hatású készítményre.

3. További lehetőség a *kiegészítő kezelés (adjuváns kezelés, augmentáció, „add-on therapy”)* alkalmazása, mely egy nem-antidepresszív hatású készítmény hozzáadását jelenti a már alkalmazott antidepresszívumhoz, hogy elősegítsük annak antidepresszív hatását. A kiegészítő szer jellegzetessége, hogy azt a szokásos terápiás dózissal alacsonyabb dózisban alkalmazzuk. Ilyen klaszikus kiegészítő, augmentáló szerek a *lítium*, a *trijódtironin*, a *metilfolát*, a *pindolol*, a *bupiron*, a *modafinil*, vagy az *omega-3 zsírsavak*. A lítium, illetve a pajzsmirigyhormon augmentáción kívül az előbbieket nem terjedtek el széles körben – legalább is a hazai – a terápiás gyakorlatban kiegészítő kezelésként. Azonban, a legújabb vizsgálatok szerint a terápiára nem-megfelelő választ mutató páciensek esetében az antidepresszív medikáció egyes *második generációs antipszichotikumokkal (aripiprazol, olanzapin, quetiapin XR, risperidon)* történő kiegészítése kedvező eredményeket mutat és rendkívül hasznos a mindennapi klinikai gyakorlatban az unipoláris major depresszív zavarban szenvedők kezelése során (1. táblázat).
4. Negyedik lehetőség nem-megfelelő terápiás válasz esetén a *kombinációs kezelés* alkalmazása, mely egy másik önállóan is antidepresszív hatású készítmény hozzáadását jelenti a már alkalmazott antidepresszívumhoz. A kombinációs szert ez esetben teljes terápiás dózisban alkalmazzuk. Erre példa a gyakorlatban az SSRI-k kombinálása például *mirtazapinnal*, vagy *bupropionnal*.

A fentiek alapján tehát számos terápiás lehetőség adódik a kezelésre nem megfelelően reagáló páciensek számára, melyek teljes körű kiaknázása szükséges annak érdekében, hogy elkerülhessük a nem-megfelelő terápiás válaszból adódó súlyos pszichés, szomatikus, társadalmi és gazdasági következményeket. Most részletesen áttekintjük, hogy a különböző affektív zavarok (unipoláris major depresszív zavar, bipoláris affektív zavar akut epizódjai és fenntartó kezelése) terápia-jában milyen szerep jut a jelenleg elérhető második generációs antipszichotikumoknak.

A MÁSODIK GENERÁCIÓS ANTIPSZICHOTIKUMOK SZEREPE AZ UNIPOLÁRIS MAJOR DEPRESSZÍV ZAVAR KEZELÉSÉBEN

Az utóbbi években klinikai tapasztalatok alapján több második generációs antipszichotikumról is felmerült, hogy hatékonyak lehetnek kiegészítő szerként antidepresszívumra nem-megfelelően reagáló uni-

1. táblázat A második generációs antipszichotikumok hatékonysága depresszív állapotokban a különböző vizsgálatok alapján

Depresszív epizód típusa	Terápia módja	Készítmények
Unipoláris major depresszív zavar epizódja	Kiegészítő terápia	ARP, OFC, QTP-XR, RSP
	Monoterápia	–
Bipoláris affektív zavar depresszív epizódja	Kiegészítő terápia	OFC, QTP, QTP-XR, (ARP, RSP, ZPZ)
	Monoterápia	QTP, QTP-XR, (OLZ)

ARP: aripiprazol, OFC: olanzapin-fluoxetin kombináció, OLZ: olanzapin, QTP: quetiapin, QTP-XR: elhúzódó felszívódású quetiapin, RSP: risperidon, ZPZ: ziprazidon

poláris major depresszív zavarban szenvedő páciensek kezelésében. A későbbiekben placebo kontrollált randomizált klinikai vizsgálatok eddig négy molekuláról igazolták egyértelműen a fenti elképzelést (1. táblázat). Nagy betegszámú egymástól független vizsgálatok meta-analízise során az *aripiprazol*, az *olanzapin* (*fluoxetinnel* kombinálva), a *quetiapin* (a *quetiapin XR* formula), valamint a *risperidon* bizonyult hatékonynak a depresszió kiegészítő terápia során antidepresszívum mellé adjuváns szerként alkalmazva őket (Nelson és Papakostas, 2009; Chen és mtsai, 2011). A vizsgálatok továbbá azt is bizonyították, hogy hatékonyságban nincs lényeges különbség az említett négy második generációs antipszichotikum (*aripiprazol*, *olanzapin*, *quetiapin XR*, *risperidon*) között unipoláris major depresszív zavarban kiegészítő kezelésként alkalmazva őket (1. táblázat). Ezeket a készítményeket – a *risperidon* kivételével – az FDA is jóváhagyta az unipoláris major depresszió augmentációs kezelésére; az *olanzapin-fluoxetin* kombinációt csak terápiaerezisztens esetekre (Thase, 2011).

A fent említett vizsgálatok egyértelműsítették, hogy unipoláris major depresszív zavar kezelése során az antidepresszívumokhoz adott második generációs antipszichotikus kiegészítő terápia hatékonyabb a hozzáadott placebónál, és mintegy duplájára emeli a terápiás válasz és a remisszió arányát a placeboval történő kiegészítéshez képest. Kiderült az is, hogy az ezekkel a szerekkel történő kiegészítő terápia gyorsabban hat, mint egy másik antidepresszívummal való kombináció, hiszen a hatás akár már egy héten belül jelentkezik. Tehát, az akut szakban mindenképp hatékonynak tekinthetők e készítmények, azonban valószínűsíthetően a tartósabb hatás eléréséhez és fenntartásához hosszabb távú kezelésre van szükség.

A probléma viszont az, hogy a második generációs antipszichotikumokkal még nincsenek szélesebb körű, hosszabb-távú vizsgálatok az unipoláris major depresszív zavarban szenvedő páciensek csoportjában, így ezzel kapcsolatban még nem alakult ki végleges szakmai állásfoglalás. Jelenleg csak limitált adatok állnak rendelkezésre unipoláris major depresszióban a relapszusprevencióval kapcsolatban, de néhány vizsgálat megerősíteni látszik, hogy például az *amisulprid*, a *quetiapin XR* és a *risperidon* hatékonyak lehetnek az újabb depressziós epizód késleltetésében. Szakértői csoportok így jelenleg legalább 3-6 hónapig tartó kiegészítő kezelést javasolnak unipoláris major depresszióban, ugyanakkor hozzátesszik, hogy – mint minden hatékony terápia abbahagyása esetén – nagy az esélye annak, hogy a gyógyszer elhagyásával párhuzamosan rapidan megemelkedik a relapszus ráta (Sachs és mtsai, 2011).

Mindenesetre, az alkalmazás időszaka alatt a fentebb említett második generációs antipszichotikus készítmények a depresszió széles tüneti spektrumában mutatnak hatékonyságot, így javítják a depresszió kísérő és magtüneteit is, úgymint az alvászavart, a feszültséget, a szorongást, a nyugtalanságot, az étvágyat és a hangulatot is a Montgomery-Asberg depresszió értékelő skála (MADRS) szerint. Mindezek alapján sokan úgy fogalmazzák, hogy a jelenlegi adatok alapján az antidepresszívumra nem megfelelően reagáló páciensek számára kiegészítő kezelésként a leghatékonyabb készítmények a fent említett második generációs antipszichotikumok. Azonban fel kell hívni a figyelmet arra, hogy például a lítiummal, vagy számos egyéb antidepresszívummal még nem történtek meg széles körben az összehasonlító (*head-to-head*) vizsgálatok, melyek egyértelműen bizonyítanák a fenti elképzelést. Továbbá, nem hagyhatjuk

figyelmén kívül ezen gyógyszerek – főleg az antidepresszívumokkal összehasonlítva – jelentősebb kardio-metabolikus és extrapiramidális mellékhatásait. Így, bár számos ajánlás – így az FDA is – már az első antidepresszívum mellé – ha az monoterápiában nem hozott remissziót – javasolja kiegészítő kezelésként a fenti második generációs készítmények valamelyikét unipoláris major depresszióban (Schwartz, 2011), azonban a klinikai gyakorlatban a fentebb említett direkt hatékonysági összehasonlító vizsgálatok hiánya és az antidepresszívumokkal összehasonlítva a mellékhatásprofilban észlelhető nagyságrendbeli különbségek miatt a szakértői csoportok jelenleg inkább a második-harmadik vonalban ajánlják a második generációs antipszichotikumokat az unipoláris major depresszió kiegészítő kezelésében (Sachs és mtsai, 2011; Chen és mtsai, 2011).

A MÁSODIK GENERÁCIÓS ANTIPSZICHOTIKUMOK SZEREPE A BIPOLÁRIS AFFEKTÍV ZAVAROK KEZELÉSÉBEN

Az egyes készítmények szerepét a bipoláris zavar különböző fázisainak megfelelően tekintjük át, először a mániás epizód kezelését, ezt követően a fenntartó terápiát, majd a bipoláris zavar depressziós epizódjának kezelését.

A klinikai tapasztalatok, illetve számos randomizált klinikai vizsgálat igazolja, hogy mind az első, mind a második generációs antipszichotikumok hatékonyak a mániás tünetek kontrollálásában a placebohoz képest. Mára – az egyes szakmai társaságok – a különböző bizonyítékszintek (evidencia kategóriák, a klinikai vizsgálatok eredményei alapján) és az ajánlási fokozatok (a hatékonyság és a mellékhatások alapján) figyelembevételével számos irányelvet és útmutatót (APA, BAP, CANMAT/ISBD, NICE, WFSBP) dolgoztak ki, melyekben összefoglalták a mániás epizódok kezelésének alapelveit, illetve a bizonyítottan hatékony készítményeket (NICE, 2006; Grunze és mtsai, 2009; Yatham és mtsai, 2009) (2. táblázat). A részletek említése nélkül összességében az fogalmazható meg, hogy a legtöbb második generációs antipszichotikum hatékony a mániás tünetek kontrollálásában a placebohoz képest, ezen belül is az A kategóriába (vagyis a teljes evidenciával bíró) sorolt készítmények a legtöbb ajánlás (például a WFSBP) szerint az *aripiprazol*, az *azenapin*, az *olanzapin*, a *quetiapin*, a *risperidon*, valamint a *ziprazidon* (Grunze és mtsai, 2009) (2. táblázat). Az előnyök és kockázatok körültekintő figyelembevételével pedig, ezek közül egyértelműen az *aripiprazol*, valamint a

risperidon (WFSBP) (más irányelvek, illetve országok előírásai alapján a *quetiapin* és a *ziprazidon* is) (CANMAT) rendelkezik 1-es ajánlási fokozattal az akut mániás epizód kezelésben, vagyis elsővonalban javasolt alkalmazni őket (Grunze és mtsai, 2009; Yatham és mtsai, 2009) (2. táblázat). Az A kategóriába tartozó szerek közül az *azenapin* és az *olanzapin* tekintettel mellékhatásprofiljukra 2-es ajánlási fokozatba kerültek a WFSBP irányelvei szerint. Ezekkel szemben a *paliperidon* B, az *amisulprid*, a *klozapin* és a *zotepin* pedig csupán C evidenciakategóriával, ennek megfelelően 3-as, illetve 4-es ajánlási fokozatokkal rendelkeznek (2. táblázat). A fentebb említett A kategóriába tartozó készítményeket monoterápiában, illetve lítiummal vagy valproáttal kombinálva ajánlják elsősorban akut mániás epizód kezelésére (Grunze és mtsai, 2009; Yatham és mtsai, 2009).

A bipoláris zavar fenntartó kezelésére és az újabb mániás epizód kivédésére monoterápiában a második generációs antipszichotikumok közül elsősorban az *aripiprazol* (monoterápiában is mániá prevenció), valamint az *olanzapin* ajánlottak (mindkettő FDA ajánlás alapján is), ezek mellett még a *quetiapinnel* (mindhárom fázis prevenciója kiegészítő vagy monoterápiában), valamint a *risperidonnal* (a hosszú hatású injekció kiegészítő vagy monoterápiaként) készültek egyértelműen pozitív vizsgálatok a fenntartó kezelésre vonatkozóan (Sanger és mtsai, 2001; Kovács, 2004; Grunze és mtsai, 2009; Yatham és mtsai, 2009; Al Jurdi és mtsai, 2010). Az *amisulprid*, illetve a *ziprazidon* fenntartó kezelésben kiegészítő szerként mutatott hatékonyságot. Itt érdemes megjegyezni, hogy a *paliperidon* hivatalos indikációval is rendelkezik a szkizoaffektív zavar kezelésére, s a vizsgálatok alapján mind kiegészítő kezelésként, mind monoterápiában hatékony a mániás tünettan kontrollálására szkizoaffektív zavarban (Canuso és mtsai, 2010).

A bipoláris zavar depressziós epizódjának kezelésével és a depressziós epizód kiújulásának megelőzésével kapcsolatosan kevésbé rendelkezünk egyértelmű adatokkal. Ráadásul, egyre több a vizsgálati adat azzal a megfigyeléssel kapcsolatban, hogy a konvencionális hangulatjavító készítmények nem megfelelően hatékonyak a bipoláris depresszió kezelésében, így a hangulatstabilizálókhoz adott kiegészítő antidepresszívum kezelés nem hatékonyabb, mint az önmagában alkalmazott hangulatstabilizáló készítmény bipoláris affektív zavar akut depressziós epizódjában (Sachs és mtsai, 2007; Yatham és mtsai, 2009). A második generációs antipszichotikumokkal kapcsolatosan azonban egyre több a pozitív vizsgálati adat a bipoláris depresszió ke-

2. táblázat Az akut mániás epizód kezelésben alkalmazható farmakológiai és nem farmakológiai módszerek bizonyítékszintjei, ajánlási fokozatai és az ajánlott napi terápiás dózis (terápiás vérszint) felnőttekben (Grunze és mtsai, 2009 alapján)

Gyógyszer	Bizonyítékszint	Ajánlási fokozat	Ajánlott napi dózis
Aripiprazol	A	1	15-30 mg
Azenapin	A	2	10-20 mg
Carbamazepin	A	2	600-1200 mg (4-15 mg/l)
Haloperidol	A	2	5-20 mg
Lítium	A	2	600-1200 mg (0.8-1.3 mmol/l)
Olanzapin	A	2	10-20 mg
Quetiapin	A	2	400-800 mg
Risperidon	A	1	2-6 mg
Valproát	A	1	1200-3000 mg (75-100 mg/l)
Ziprazidon	A	1	80-160 mg
Klórpromazin	B	3	300-1000 mg
Paliperidon	B	3	3-12 mg (csak 12 mg-nál B szint)
Fenitoin	B	3	300-400 mg
Pimozid	B	3	2-16 mg
Tamoxifen	B	3	40-80 mg
Amisulprid	C1	4	400-800 mg
Clonazepam	C1	4	2-8 mg
Clozapin	C1	4	100-300 mg
Levetiracetam	C1	4	500-1500 mg
Lorazepam	C1	4	4-8 mg
Nimodipin	C1	4	240-480 mg
Oxcarbamazepin	C1	4	900-1800 mg
Retigabin	C1	4	600-1200 mg
Zoniszamid	C1	4	100-500 mg
Zotepin	C1	4	200-400 mg
ECT	C1	4	speciális (refrakter mánia, terhesség)
Verapamil	D	5	480 mg
Lamotrigin	E	-	50-200 mg
Topiramat	E	-	200-600 mg
Gabapentin	E	-	900-3600 mg
rTMS	E	-	-
Tiagabin	F	-	20-40 mg
Pregabalin	F	-	1800 mg

zelésére vonatkozóan, egyrészt kiegészítő kezelésként, másrészt monoterápiában alkalmazva őket. Eddig az *aripiprazollal*, az *olanzapinnal*, a *quetiapinnal* és a *ziprazidonnal* készültek monoterápiás kontrollált klinikai vizsgálatok bipoláris depresszióban (Thase és mtsai, 2008; Tohen és mtsai, 2003; Thase és mtsai, 2006; Grunze és mtsai, 2010; Sachs és mtsai, 2011). Az egyik vizsgálatban az akut fázis során az első héten mindegyik szer hatékonyan bizonyult a depressziós tünetek javításában, azonban ez az előny az *olanzapin* és a *quetiapin* esetén bizonyult tartósan és volt kimutatható a kezelés 8. hetében is, viszont az *aripiprazol* és a *ziprazidon* hatása nem különült el a plácébóétól hosszabb távon, így ezek klinikai hatékonysága nem bizonyított az akut bipoláris depresszió monoterápiájában (Thase és mtsai, 2008; Yatham és mtsai, 2009; Grunze és mtsai, 2010; Sachs és mtsai, 2011). Mivel az *olanzapin* főként az alvás, az étvágy és a figyelemzavar vonatkozásában javított jelentősen a páciensek állapotán, így a második generációs készítmények közül jelenleg – az FDA előírása és a CANMAT irányelvek szerint is – elsősorban a *quetiapin* ajánlható a bipoláris zavar akut depresszív epizódjának monoterápiás kezelésére (Thase és mtsai, 2006; Yatham és mtsai, 2009; McElroy és mtsai, 2010; Grunze és mtsai, 2010; Pae és mtsai, 2010; Sachs és mtsai, 2011; Schwartz, 2011) (1. táblázat). Sőt, ma már az FDA, valamint a legtöbb szakértői csoport és irányelv (például a CANMAT vagy a WFSBP) elsőként választandó szerként ajánlja a *quetiapin* monoterápiát a bipoláris depresszió kezelésére (Yatham és mtsai, 2009; Al Jurdi és mtsai, 2010; Pae és mtsai, 2010; Grunze és mtsai, 2010; Suppes és mtsai, 2010; Sachs és mtsai, 2011). A második generációs antipszichotikumok, elsősorban az *olanzapin* (fluoxetinnel kombinálva az FDA által is engedélyezett), illetve a *quetiapin*, de egyéb készítmények is kiegészítő szerekként alkalmazhatók bipoláris depresszióban, a CANMAT irányelv, illetve szakértői csoportok az SSRI készítményekkel, valamint a hangulatstabilizálókkal való kombinációkat javasolja elsősorban (Yatham és mtsai, 2009) (1. táblázat).

A bipoláris zavar hosszú-távú, 6 hónapnál hosszabb fenntartó kezelésével kapcsolatban a *quetiapin*-nel egyértelmű pozitív evidenciákkal rendelkezünk a depressziós tünettan javítása, illetve a depresszió relapszusprevenációját illetően, egyrészt monoterápiában (52 hét) (Pae és mtsai, 2011), másrészt lítium vagy valproát mellé kiegészítő kezelésként (110 hét) (Vieta és mtsai, 2008; Suppes és mtsai, 2009). Ezen utóbbi vizsgálatok mind a depressziós, mind a mániás epizód kivédésében hatékonyabbnak találták

a *quetiapin* a plácébónál. Emellett a *risperidon LAI* készítménnyel, a *ziprazidon* kiegészítő terápiával és az *olanzapin* kezeléssel kapcsolatban is vannak pozitív vizsgálatok bipoláris zavarban a depressziós tünettan javítása, illetve kiújulásának megelőzésére vonatkozóan (Sanger és mtsai, 2001; Yatham és mtsai, 2009).

A QUETIAPIN SAJÁTOS SZEREPE AZ AFFEKTÍV ZAVAROK KEZELÉSÉBEN

A fentiekből, illetve a táblázatokból is látható, hogy a második generációs antipszichotikumok közül a *quetiapin* különösen jelentős szerepet tölt be az affektív zavarok kezelésében, hiszen azok széles spektrumában mutat bizonyított hatékonyságot. Így a bipoláris affektív zavar akut mániás epizódjában ugyanúgy, mint a betegség depressziós fázisában, valamint mindhárom epizód (mániás, kevert, depressziós) kiújulásának megelőzésében (kiegészítő kezelésként vagy monoterápiában), sőt unipoláris major depresszív zavarban antidepresszívumhoz adva kiegészítő kezelésként is effektív. Az affektív zavarok széles spektrumában játszott pozitív szerep háttérben többek között a sajátos receptorprofil (D_2 , 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} antagonizmus), a dózisfüggő hatásmechanizmus, illetve az antidepresszív hatékonyságot is mutató szintén egyedi hatásmechanizmussal rendelkező *nor-quetiapin* metabolit (potens noradrenalin újrafelvétel gátló és 5-HT_{1A} parciális agonista), valamint a *quetiapin* dopamin receptorról való gyors disszociációs tulajdonsága és a BDNF-re kifejtett hatásai állhatnak. Míg az *antimániás* hatás a magasabb dózistartományokban figyelhető meg (800-600 mg) elsősorban, addig a *fázisprofilaktikus* effektus leginkább a közepes (400-150 mg) napi dózisok körül érvényesül, az *antidepresszív* hatékonyság pedig az alacsonyabb (300-50 mg) napi dózisok esetén a legkedvezőbb (McIntyre és mtsai, 2009; Bauer és mtsai, 2010; Chen és mtsai, 2011).

A második generációs antipszichotikumok, illetve a *quetiapin* antimániás effektusa már régebb óta ismert tény, azonban az unipoláris depresszív zavar kiegészítő kezelésére vonatkozó vizsgálati eredmények újdonságnak számítanak (Pae és mtsai, 2010). A vonatkozó számos vizsgálatból kiderült, hogy az antidepresszívumok *quetiapin XR* terápiával való kiegészítése szignifikánsan jobb remissziós rátákat eredményezett, mint a plácébóval való kiegészítés. Továbbá, az antidepresszív kiegészítéshez képest gyorsabb klinikai válasz volt észlelhető a major depressziós betegekben akut fázisban (Bauer és mtsai, 2010). Gyakorlati szempontból fontos, hogy nem

szükséges az antidepresszívum dózisát módosítani, a *quetiapin XR-t* viszont az antipszichotikus hatás eléréséhez szükséges dózisoknál alacsonyabb adagban alkalmazzuk. A kezdő dózis általában 50 mg, majd fokozatos dózistitrálással érhető el a napi 150-300 mg-os dózis, mely adekvát adjuváns antidepresszív hatást biztosít. Az elvégzett vizsgálatokban a *quetiapin XR-t* az antidepresszívumok széles skálájához alkalmazták kiegészítő kezelésként, így biztonságosan adták például az *amitriptilin* (TCA), a *citalopram*, *escitalopram*, *paroxetin*, *fluoxetin*, *sertralin* (SSRI), a *bupropion* (NDRI), valamint a *venlafaxin* és *duloxetin* (SNRI) készítmények mellé (Seroquel XR alkalmazási előirat, 2011).

Felmerülhet ezek után a kérdés, hogy a második generációs antipszichotikumok, ezen belül is például a *quetiapin* antidepresszív hatékonysága nem csupán a depresszió non-specifikus tüneteinek javításán alapul-e? A kérdés tisztázására több vizsgálat is készült, melyek azt mutatják, hogy például a *quetiapin* a depressziós tünettan széles spektrumának kezelésében hatékony megoldást jelenthet (Bauer és mtsai, 2010). A *quetiapin* a már említett 10 tételes MADRS skála 7 tételében mutatott hatékonyságot a plácébóval szemben. Szignifikánsan javított az érzelmi sivárságon, csökkentette a pesszimista, illetve a szuicid gondolatokat, valamint a belső feszültséget, javította mind a kívülről megfigyelhető, mind a szubjektíven megélt szomorúság érzését, és az alvást. Nem javította szignifikánsan azonban a koncentrációs zavarokat és a fáradékonyságot, továbbá nem javította (növelte) az étvágyat sem (Bauer és mtsai, 2010).

PSZICHOFARMAKOLÓGIAI KITEKINTÉS

Az újabb neuropszichofarmakológiai ismeretek hatnak a pszichiátriai gyógyszerek besorolására, illetve csoportosítására is, így a fenti eredmények alapján az antipszichotikumok új nomenklatúrájának, terminológiájának és besorolásának kidolgozása van folyamatban, elsősorban az ECNP kezdeményezésére (Zohar és mtsai, 2012). Az már régebb óta ismert tény, hogy az antipszichotikumok típusos-atípusos megkülönböztetése idejétmúlt és nem valid csoportosítást tükröz. Sőt, ma már az is egyértelmű, hogy a második generációs antipszichotikumok igen heterogén csoportot alkotnak, így az osztályozásuk, valamint a klinikai alkalmazásuk során az egyedi hatásmechanizmus és mellékhatásprofil figyelembevétele szükséges. Éppen ezért javasolja több nemzetközi szakmai szervezet is (például az ECNP) a pszichofarmakonok új, multiaxiális nomenklatúrájának és csoportosítá-

sának a bevezetését (Zohar és mtsai, 2012). Ebben az új csoportosítási rendszerben a hatásmechanizmus alapján besorolt osztály (Axis I) meghatározása mellett az elsődleges farmakológiai célpontok (Axis II), a neurobiológiai kimenetel (Axis III: neurotranszmitter, génexpresszió, funkcionális agyi körök, fiziológiai változások), a klinikailag megfigyelhető hatások és a tünettanra kifejtett hatás (Axis IV: tünetek és viselkedés változása), valamint az indikációk és a klinikai hatékonyság (Axis V) meghatározása és értékelése egyaránt szerepet kaphatna. A *quetiapin* példáján bemutatva, az alábbiak szerint lenne leírható egy molekula az új, jelenleg még kidolgozás és állandó átfarmálás alatt álló multiaxiális besorolási rendszerben: Axis I. Besorolási osztály: Dopamin receptor blokkoló; Axis II. Elsődleges farmakológiai célpont: D₂ receptor antagonizmus; Axis III. Neurobiológiai kimenetel: az egyéb receptorális hatások, mint az 5-HT_{2A} és 5-HT_{2C} antagonizmus, noradrenalin újrafelvétel gátlás, 5-HT_{1A} parciális agonizmus, BDNF hatások, stb.; Axis IV. Klinikai hatások: antipszichotikus, antimániás, hangulatstabilizáló, antidepresszív, anxiolitikus, szedatív, hipnotikus; Axis V. Lehetséges klinikai indikációk: szkizofrénia, szkizoaffektív zavar, bipoláris zavar (akut mánia, bipoláris depresszió, fenntartó), unipoláris major depresszió, generalizált szorongás (Zohar és mtsai, 2012).

Fontos hangsúlyozni, hogy a fenti osztályozási rendszer jelenleg még kidolgozás alatt áll, és ez csupán egy aktuális tervezet, mellyel azonban a ma elérhető tudományos evidenciákat próbálják megfogalmazni és beépíteni a pszichofarmakonok osztályozási rendszerébe és a mindennapi klinikai gondolkodásba. A fenti gondolatmenetet alapján az is felvetődik, hogy maga az antidepresszívum, vagy az antipszichotikum fogalma a későbbiekben markánsan megváltozik, és sokkal inkább a hatásmechanizmus és a farmakológiai hatások határozzák majd meg az egyes gyógyszerek besorolását, illetve alkalmazását.

MEGBESZÉLÉS

A klinikai tapasztalatokból és számos randomizált klinikai vizsgálatból ismert, hogy sok depressziós páciens nem megfelelően reagál a jelenleg elérhető antidepresszívumokra. A gyakorlatban ma már számos lehetőség áll rendelkezésre ezen páciensek állapotának javítására, mint például az augmentáció, a gyógyszerkombináció, vagy a kiegészítő terápia. A második generációs antipszichotikumokkal történő kiegészítő terápia igen hatékony – ha nem a leghatékonyabb – lehetőség az antidepresszívumra

nem megfelelően reagáló depressziós páciensek számára (Chen és mtsai, 2011). Úgy tűnik, hogy nincs lényeges különbség az egyes második generációs antipszichotikumok között az affektív zavarok kezelésében mutatott hatékonyságot illetően, bizonyos szerek azonban mégis inkább akut mániában, mások inkább bipoláris vagy unipoláris depresszióban hatékonyak, receptorprofiluktól, illetve farmakodinamikai és farmakokinetikai tulajdonságaiktól függően.

Egyre több az evidencia tehát a második generációs antipszichotikumok affektív zavarok széles spektrumában történő eredményes használatára, hiszen fény derült arra, hogy ezen készítmények a klasszikus antipszichotikus és a későbbiekben felismert antimániás hatásuk mellett, hosszabb távon fázisprofilaktikus-hangulatstabilizáló, sőt akut antidepresszív hatással is rendelkeznek. Ebből a szempontból a *quetiapin* sajátos helyet foglal el a második generációs antipszichotikumok palettáján, hiszen a dóziszfüggő hatások és az aktív metabolitoknak köszönhetően az affektív zavarok széles spektrumában mutat hatékonyságot.

Így, manapság már nem az a kérdés, hogy hatnak-e a második generációs antipszichotikumok az affektív zavarok különböző formáiban, vagy éppenséggel az unipoláris major depresszív zavarban, hanem, hogy kiknek adjuk (betegségprofil), meddig (hosszú távú hatékonyság), milyen haszon/rizikó aránnyal (mellékhatások) és milyen áron (költségek). Éppen ezekkel a kérdésekkel kapcsolatban alakult ki heves vita az *American Journal of Psychiatry* című újság hasábjain 2010-ben, ahol is a fentiek tükrében a pro és kontra érveket, valamint a tudományos evidenciákat sorakoztatták fel azzal kapcsolatban, hogy szükséges-e, vagy egyáltalán szabad-e antipszichotikumokat alkalmazni a klinikai gyakorlatban nagyszámú depressziós betegekben (Carrol, 2010; Nelson és Papakostas, 2010). Jelenleg mindenesetre kijelenthetjük, hogy kevésbé az effektivitással kapcsolatos kételyek, mint sokkal inkább a magas költségek és a potenciális mellékhatások (főleg az extrapiramidális és a kardio-metabolikus) limitálják a második generációs antipszichotikumok elterjedését az affektív zavarok, azon belül is az unipoláris major depresszív zavarok szélesebb spektrumának kezelésében. A jövőben mind a hatékonyság, mind a mellékhatások és a költségek tekintetében további összehasonlító vizsgálatok szükségesek az affektív zavarok rövid és hosszú távú terápiája során mind az egyes második generációs antipszichotikumok között, mind pedig az antidepresszívumokkal és a fázisprofilaktikumokkal, elsősorban a lítiummal és a valproáttal. Az újabb klinikai vizsgálati ered-

mények és gyakorlat mellett valószínűsíthetően új pszichofarmakológiai nomenklatura és csoportosítás kialakítására is szükség lesz, hogy adekvátan tudjuk követni és a mindennapi klinikai gyakorlatban alkalmazni a legújabb tudományos evidenciákat.

Nyilatkozat. A közlemény olyan tudományos evidenciákat és vizsgálati eredményeket tartalmazhat, melyek nem minden vonatkozásban állnak összhangban a hazai gyógyszerindikációs követelményekkel és az egészségügyi támogatási rendszer érvényben lévő rendelkezéseivel. Jelen publikáció tervezését, az adatok elemzését, értelmezését a szerző maga végezte. A közlemény megírásában és publikálásában számára az AstraZeneca Kft. szakmai és anyagi támogatást nyújtott (PESE0411HU20120529). A publikáció tartalma nem szükségszerűen tükrözi a Szerkesztőbizottság álláspontját és részéről a márkanevek, kereskedelmi termékek vagy szervezetek nevének említése nem jelent támogatást.

Rövidítések jegyzéke: APA – American Psychiatric Association, BAP – British Association for Psychopharmacology, BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor, CANMAT – Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, ECNP – European College of Neuropsychopharmacology, FDA – Food and Drug Administration, ISBD – International Society for Bipolar Disorders, MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, NDRI – Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor, NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence, SNRI – Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, SSRI – Selective Serotonin Reuptake Inhibitor, TCA – Tricyclic Antidepressant, WFSBP – World Federation of Societies of Biological Psychiatry, XR – Extended Release

Levelező szerző: Dr. Vörös Viktor, PTE Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, 7623 Pécs, Rét u. 2.
e-mail: viktor.voros@aok.pte.hu

IRODALOM

1. Al Jurdi, L.K., Dixit, L.A., Sajatovic, M. (2010) Role of extended release quetiapine in the management of bipolar disorders. *Neuropsychiatr Disease Treatment*, 6: 29-35.
2. Bauer, M., Bschor, T., Pfennig, A., Whybrow, P.C., Angst, J., Versiani, M., Moller, H.J. (2007) World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. *World J Biol Psychiatry*, 8: 67-104.
3. Bauer, M., El-Khalili, N., Datto, C., Szamosi, J., Eriksson, H. (2010) A pooled analysis of two randomised, placebo-controlled studies of extended release quetiapine fumarate adjunctive to antidepressant therapy in patients with major depressive disorder. *J Affect Disord*, 127: 19-30.
4. Canuso, C.M., Turkoz, I., Fu, D.J., Bossie, C.A. (2010) Role of paliperidone extended-release in treatment of schizoaffective disorder. *Neuropsychiatr Disease Treatment*, 6: 667-79.
5. Carrol, B.J. (2010) Antipsychotic drugs for depression? *Am J Psychiatry*, 167(2): 216.
6. Chen, J., Gao, K., Kemp, D.E. (2011) Second-generation

- antipsychotics in major depressive disorder: update and clinical perspective. *Curr Opin Psychiatry*, 24(1): 10-7.
7. Fábrián, Zs., Karányi, Zs., Szádóczy, E. (2005) Antidepresszív kezelés hatása a munkaképességre és az étellel való megelégedettségre - egy éves követés. *Neuropsychopharmacol Hung*, 7: 146-56.
 8. Fekadu, A., Wooderson, S.C., Markopoulou, K., Donaldson, K., Papadopoulos, A., Cleare, A.J. (2009) What happens to patients with treatment-resistant depression? A systematic review of medium to long term outcome studies. *J Affect Disord*, 116(1): 4-11.
 9. Fredman, S.F., Fava, M., Kienke, A.S., White, C.N., Nierenberg, A.A., Rosenbaum, J.F. (2000) Partial response, nonresponse, and relapse with SSRIs in major depression: A survey of current next-step practices. *J Clin Psychiatry*, 61: 403-8.
 10. Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Moller, H.J., Kasper, S. (2009) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry*, 10: 85-116.
 11. Grunze, H., Vieta, E., Goodwin, G.M., Bowden, C., Licht, R.W., Moller, H.J., Kasper, S. (2010) The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*, 11: 81-109.
 12. Kennedy, S.H., Lam, R.W., Cohen, N.L., Ravindran, A.V. (2001) Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments. *Can J Psychiatry*, 46,Sup1(91): 38-58.
 13. Kovács, G. (2004) Gyógyszerelési szokások Magyarországon az évezred elején: bipoláris betegek farmakoterápiája - II. rész. *Neuropsychopharmacol Hung*, 6(3): 112-20.
 14. McElroy, S.L., Weisler, R.H., Chang, W., Olausson, B., Paulsson, B., Brecher, M., Agambaram, V., Merideth, C., Nordenhem, A., Young, A.H. (2010) A double-blind, placebo-controlled study of quetiapine and paroxetine as monotherapy in adults with bipolar depression (EMBOLDEN II). *J Clin Psychiatry*, 71(2): 163-74.
 15. McIntyre, R.S., Muzina, D.J., Adams, A., Lourenco, M.T.C., Law, C.W.Y., Soczynska, J.K., Woldeyohannes, H.O., Nathanson, J., Kennedy, S.H. (2009) Quetiapine XR efficacy and tolerability as monotherapy and as adjunctive treatment to conventional antidepressants in the acute and maintenance treatment of major depressive disorder: a review of registration trials. *Expert Opin Pharmacother*, 10(18): 3061-75.
 16. Melander, H., Salmonson, T., Abadie, E., Zwieter-Boot, B. (2008) A regulatory Apologia - A review of placebo-controlled studies in regulatory submissions of new-generation antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18: 623-27.
 17. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2006) Bipolar disorder - the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. NICE clinical guideline, 38.
 18. Nelson, J.C., Papakostas, G.I. (2009) Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry*, 166: 980-91.
 19. Nelson, J.C., Papakostas, G.I. (2010) Antipsychotic drugs for depression? Drs. Nelson and Papakostas reply. *Am J Psychiatry*, 167(2): 216-9.
 20. Osváth, P., Vörös, V. (2011) A depresszió betegségeterhei és társadalmi következményei napjainkban. *Orvostovábbképző szemle, július(különszám)*: 49-53.
 21. Pea, C-U., Sohi, M.S., Seo, H-J., Patkar, A.A., Steffens, D.C., Masand, P.S. (2010) Quetiapine XR: Current status for the treatment of major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(7): 1165-73.
 22. Sachs, G.S., Nierenberg, A.A., Calabrese, J.R., Marangell, L.B., Wisniewski, S.R. (2007) Effectiveness of adjunctive antidepressant treatment for bipolar depression. *N Eng J Med*, 356: 1711.
 23. Sachs, G., Yatham, L., Thase, M.E., Demyttenaere, K. (2011) How are second generation antipsychotics advancing the treatment of depression? *Medscape Education*, 2011.12.01. (<http://www.medscape.org/viewarticle/729689>)
 24. Sanger, T.M., Grundy, S.L., Gibson, P.J., Namjoshi, M.A., Greaney, M.G., Tohen, M.F. (2001) Long-term olanzapine therapy in the treatment of bipolar I disorder: an open-label continuation phase study. *J Clin Psychiatry*, 62(4): 273-81.
 25. Schwartz, T.L. (2011) Incorporating antipsychotics into regimens for treatment-resistant depression. *Medscape Education*, 2011.12.28. (<http://www.medscape.org/viewarticle/755914>)
 26. Seroquel XR alkalmazási előirat. 2011.02.04.
 27. Sonawalla, S.B., Fava, M. (2001) Severe Depression: Is there a best approach? *CNS Drugs*, 15(10): 765-776.
 28. Suppes, T., Datto, C., Minkwitz, M., Nordenhem, A., Walker, C., Darko, D. (2010) Effectiveness of the extended release formulation of quetiapine as monotherapy for the treatment of acute bipolar depression. *J Affect Disord*, 121: 106-15.
 29. Suppes, T., Vieta, E., Liu, S., Brecher, M., Paulsson, B., Trial 127 Investigators. (2009) Maintenance treatment for patients with bipolar I disorder: results from a north american study of quetiapine in combination with lithium or divalproex (trial 127). *Am J Psychiatry*, 166(4): 476-88.
 30. Thase, M.E. (2011) Adjunctive pharmacotherapies for antidepressant nonresponders: risks and benefits. *Medscape Education*, 2011.12.20. (<http://www.medscape.org/viewarticle/755330>)
 31. Thase, M.E., Macfadden, W., Weisler, R.H., Chang, W., Paulsson, B., Khan, A., Calabrese, J.R., BOLDER II Study Group. (2006) Efficacy of quetiapine monotherapy in bipolar I and II depression: a double-blind, placebo-controlled study (the BOLDER II study). *J Clin Psychopharmacol*, 26(6): 600-9.
 32. Thase, M.E., Jonas, A., Khan, A., Bowden, C.L., Wu, X., McQuade, R.D. (2008) Aripiprazole monotherapy in nonpsychotic bipolar I depression. *J Clin Psychopharmacol*, 28(1): 13-20.
 33. Tohen, M., Vieta, E., Calabrese, J., Ketter, T.A., Sachs, G., Bowden, C., Mitchell, P.B., Centorrino, F., Rissler, R., Baker, R.W., Evans, A.R., Beymer, K., Dube, S., Tollefson, G.D., Breier, A. (2003) Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*, 60(11): 1079-88.
 34. Vieta, E., Suppes, T., Eggen, I., Persson, I., Paulsson, B., Brecher, M. (2008) Efficacy and safety of quetiapine in combination with lithium or divalproex for maintenance of patients with bipolar I disorder (international trial 126). *J Affect Disord*, 109(3): 251-63.
 35. Vörös, V. (2010) A pszichoanalízistól a meta-analízisig... és vissza. Szerkesztőségi levél. *Neuropsychopharmacol Hung*, 12(1): 272-73.
 36. Yatham, L.N., Kennedy, S.H., Schaffer, A., Parikh, S.V., Beaulieu, S., O'Donovan, C., MacQueen, G., McIntyre, R.S., Sharma, V., Ravindran, A., Young, L.T., Young, A.H., Alda, M., Milev, R., Vieta, E., Calabrese, J.R., Berk, M., Ha, K., Kapczinski, F. (2009) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD): Collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 11(3): 225-55.
 37. Zohar, J., Boyer, P., Wittchen, H-U., Nutt, D. (2012) New horizons in neuropsychopharmacology: updates on two key ECNP initiatives - Joint symposium with ECNP. EPA 20th European Congress of Psychiatry, Prague, Czech Republic.

Second generation antipsychotics in the treatment of affective disorders – review of the literature

This article reviews the role of the second generation antipsychotics in the treatment of affective disorders. The treatment of major depressive disorders and the acute and long-term treatment of bipolar affective disorders are also discussed. After the special role of quetiapine is highlighted, a novel psychopharmacological terminology and nomenclature are also introduced.

Keywords: second generation antipsychotics, affective disorders, quetiapine