
SOUBORNÉ REFERÁTY

Duálně působící antidepresiva

Češková E.

Psychiatrická klinika LF MU a FN, Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

Souhrn

Nejprve je krátce uvedena historie vývoje antidepresiv. Duálně působící antidepresiva jsou relativně novou skupinou. Patří k nim jednak inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI), tj. venlafaxin, milnacipran a duloxetin a zástupce skupiny noradrenergických a specifických serotonergních antidepresiv (NaSSA) mirtazapin. Dále jsou vzájemně srovnávána jednotlivá antidepresiva, včetně jejich farmakologického profilu, farmakokinetiky, účinnosti a vedlejších účinků. Duálně působící antidepresiva v některých studiích prokázala vyšší účinnost než SSRI. Jejich snášenlivost je lepší než tricyklických antidepresiv a podobná jako SSRI. Ukazuje se, že vedou častěji k plné remisi než SSRI a některé studie naznačují i jejich rychlejší nástup účinku. Závěrem jsou uvedeny další možné indikace těchto antidepresiv, tj. úzkostné poruchy a bolest, včetně bolesti v rámci depresivní poruchy.

Klíčová slova: duálně působící antidepresiva, venlafaxin, milnacipran, duloxetin, mirtazapin, účinnost, snášenlivost, indikace.

Summary

Češková E.: Dual-acting Antidepressants

At first a history of development of antidepressants is mentioned. Dual-acting antidepressants are a relatively recent class of antidepressants. They include both serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRI), e.g. venlafaxine, milnacipran and duloxetine and a representative of noradrenergic and specific serotonergic antidepressants (NaSSA) mirtazapine. Further individual dual-acting antidepressants are compared including pharmacological profile, pharmacokinetics, efficacy and side effects. In some studies their profile of effectiveness was comparable to tricyclics and higher than SSRIs. They are better tolerated than tricyclics and similar to SSRIs. They have also a higher rate of remissions and according to some studies it seems that they have a faster onset of efficacy. Finally new indications of dual-acting antidepressant are cited, e.g. anxiety disorders and pain including depression associated pain.

Key words: dual-acting antidepressants, venlafaxine, milnacipran, duloxetine, mirtazapine, efficacy, tolerability, indication.

Čes. a slov. Psychiat., 101, 2005, No. 4, pp. 207–212.

HISTORIE

Úspěch tricyklických antidepresiv (TCA) a inhibitorů monoaminoxidázy (MAO) v léčbě deprese dal podnět k prvnímu komprehensivnímu biochemickému vysvětlení deprese. Jak se stalo zřejmé, že antidepresiva (AD) primárně zvyšují dostupnost biogenních aminů a tím funkci systémů, které s nimi pracují, zvláště noradrenalinu (NA) a serotoninu (5-HT), začali vědci zvažovat pravděpodobnost, že deprese souvisí s nedostatkem jednoho nebo více neurotransmiterů v mozku. Počátek psychofarmakologické éry v časných 60. letech znamenal nesmírný pokrok v léčbě psychických chorob a současně se stal stimulem pro výzkum duševních chorob.

Příspěvek ČR

Česká věda také přispěla několika vysoce prioritními objevy. V 70. letech Protiva a jeho tým ve Výzkumném ústavu farmacie a biochemie v Praze vyvinuli a syntetizovali originální česká AD: northiaden, prothiaden (dosulepin), proheptatrien [20], z nichž dosulepin se stále užívá. Postupně se vývoj nových psychotropních látek stával sofistikovanější a originalita, myšlenka a píle nebyly již dostačující a musely být doplňovány adekvátním finančním a technologickým zázemím.

V r. 1973 Náhunek (přednosta Psychiatrické kliniky v Brně) publikoval svoji monografii Antidepresiva – jejich klasifikace a účinnost u endogenní deprese [15]. Všechny psychotropní látky a metody léčby použité v léčbě deprese byly seřazeny podle hodnot antidepresivního indexu. Tento byl dán

poměrem procentuální terapeutické účinnosti u inhibovaných forem deprese k procentuální účinnosti u agitovaných a atypických forem deprese. Celkem bylo zhodnoceno 1936 léčebných kúr u hospitalizovaných pacientů trpících akutní depresivní poruchou 23 různými antidepresivně působícími látkami, které náležely k pěti skupinám (TCA, IMAO, prekursori biogenních aminů, neuroleptika, lithium) a elektrokonvulzivní terapie. Individuální preparáty byly testovány sukcesivně, jak byly postupně uváděny a stávaly se dostupné. Hodnota antidepresivního indexu byla užitečným vodítkem pro výběr antidepresivní léčby podle klinického obrazu deprese.

Psychiatrická klinika v Brně byla jedna z prvních, testujících účinnost originálních českých AD. V této tradici pokračuje a aktivně se účastní řady multicentrických studií ověřujících klinickou účinnost psychofarmak, včetně AD různé provenience. Mnoho významných psychofarmakologů mělo a má úzký vztah k ČR. Připomeňme si Paula Janssena (prezident C.I.N.P. – Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum v letech 1980–1982), který několikrát navštívil Českou republiku a byl přítelem Protivy a Vinaře. Mogens Schou, který znovu objevil lithium pro psychiatrii, obdržel čestný doktorát Karlovy univerzity. V neposlední řadě je důležité, že se v Praze konaly kongresy C.I.N.P., E.C.N.P. (European College of Neuropsychopharmacology) a AEP (Association of European Psychiatrists) a v září 2004 v Brně regionální C.I.N.P. mítink pro země střední a východní Evropy.

VÝVOJ ANTIDEPRESIV (AD)

Vývoj nových AD jde jako vývoj vědomostí po spirále a postupně se dostáváme od TCA, v podstatě „špinavých“ AD, ke specifickým s duálním mechanismem účinku (tab. 1). Podnětem pro vývoj duálních AD byly nepochybně údaje o větší účinnosti kombinace serotonergně a noradrenergně působících AD, konkrétně fluoxetinu a desipraminu ve srovnání s monoterapií fluoxetinem a desipraminem a větší účinnost klomipraminu než paroxetinu a citalopramu u závažných depresí.

Tab. 1. Vývoj antidepresiv – historický aspekt.

1950	IMAO (inhibitory monoaminoxidázy)
1960	TCA (tricyklická antidepresiva) – I. generace
1970	Heterocyklicka – II. generace: maprotilin, mianserin, trazodon, bupropion
1980	SSRI (selektivní inhibitory reuptaku serotoninu) – III. generace
1990	Receptorové modulátory: nefazodon, mirtazapin Duální inhibitory reuptaku – IV. generace: venlafaxin, duloxetin, milnacipran Selektivní inhibitory reuptaku NA: reboxetin Selektivní stimulátory reuptaku: tianeptin

VZÁJEMNÉ SROVNÁNÍ DUÁLNĚ PŮSOBÍCÍCH AD

Farmakodynamický profil

Nyní máme k dispozici nová AD, jejichž bazální mechanismus je inhibice zpětného vychytávání serotoninu (5-HT) a noradrenalinu (NA), tzv. SNRI (serotonin noradrenalin reuptake inhibitory) – venlafaxin, milnacipran a duloxetin a AD účinkující jako receptorový modulátor obojích systémů (mirtazapin). Duloxetin není jako jediný preparát z této skupiny marketován v ČR, i když je registrován. V současné době je kladen větší důraz na předpokládané mechanismy působení AD. V tomto kontextu lze přehodnotit zařazení některých starších AD. Například bupropion by mohl být pokládán v pravém slova smyslu za duálně působící AD, i když noradrenalin je metabolický produkt dopaminu. V tomto sdělení se soustředíme na novější AD s duálním mechanismem účinku, která ovlivňují současně dostupnost katecholaminu (noradrenalin) a indolaminu (serotoninu).

SNRI

Jsou relativně novou třídou AD. Jsou však mezi nimi rozdíly již na úrovni farmakologického profilu, liší se v relativní selektivitě zpětného vychytávání 5-HT a NA [25].

5-HT > NA	venlafaxin
NA > 5-HT	milnacipran
5-HT = NA	duloxetin

Venlafaxin (f.o. Efectin) je první z nové skupiny AD. Venlafaxin a jeho hlavní aktivní metabolit O-desmethylvenlafaxin (ODV) jsou silnými inhibitory zpětného vychytávání 5-HT a NA, ale inhibice zpětného vychytávání 5-HT je výraznější než NA v nižších dávkách (přibližně do 150 mg denně). Milnacipran (f.o. Dalcipran, Ixel) naopak je účinnějším inhibítozem zpětného vychytávání NA ve všech dávkách, zatímco efekt duloxetinu (f.o. Yentreve, Ariclain, Cymbylta) je v tomto ohledu vyrovnaný.

Tato AD nemají žádnou nebo jen minimální afinitu k muskarinovým, histaminovým a alfa-adrenergním receptorům a nemají proto řadu vedlejších účinků, které jsou limitujícím faktorem compliance u nemocných léčených TCA nebo IMAO.

NaSSA

Mirtazapin (f.o. Remeron, Esprital) je první noradrenergní a specifické serotonergní AD (NaSSA). Byl uveden na trh v r. 1994. Zvyšuje NA neurotransmisi blokadou α_2 adrenoreceptorů (autoreceptorů) a 5-HT neurotransmisi 2 mecha-

Tab. 2. Farmakokinetika nových antidepresiv.

	Venlafaxin (ODV)	Milnacipran	Duloxetin	Mirtazapin
Biol. dostupnost (%)	92	8		50
Vazba na proteiny	27 (30)	13	-	85
V _d (l/kg)	2–23 (9–13)	5–3	20–30	4–5
Akutní metabolit	Yes	No	-	No
Vyluč. poločas (h)	2–11 (6,5–16)	8	12,5 (9,2–19,1)	13–34

nismy: stimulací α 1 adrenoreceptorů (umístěných na tělech 5-HT neuronů) a blokadou α 2 heteroreceptorů. Dále blokuje postsynaptické 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory.

na CYP 2D6, který zřejmě není za standardních podmínek klinicky relevantní [10]. Milnacipran není odbouráván játry, a je tudíž vhodný u nemocných s těžším jaterním postižením.

FARMAKOKINETICKÝ PROFIL

Základní farmakokinetické parametry jsou uvedeny v tabulce 2. Zatím bylo málo publikováno o farmakokinetických údajích s duloxetinem. Biologická dostupnost je relativně nejnižší u mirtazapinu. Vazba na proteiny je nízká u venlafaxinu a milnacipranu, relativně vysoká u mirtazapinu. Udávaná rozmezí distribučního objemu jsou široká. Aktivní metabolit venlafaxinu ODV dosahuje 2–3krát vyšší hladiny než mateřská látka. Nejdelší vylučovací poločas má mirtazapin, což umožňuje jeho podávání 1krát denně [8].

Většina psychotropních látek je metabolizována v játrech enzymatickým systémem cytochromem P450. U člověka bylo zatím identifikováno více než 50 izoenzymů. Za nejdůležitější jsou považovány CYP1A2, CYP2C, CYP2D6 a CYP3A4. CYP2D6 zodpovídá za metabolismus více než 30 % klinicky užívaných látek. Farmakokinetické lékové interakce mohou nastat, pokud jsou aplikované léky metabolizovány stejným izoenzymem a některý z nich ovlivňuje jeho aktivitu ve smyslu plus nebo minus. Kromě inhibice (indukce) je lékový metabolismus v játrech ovlivněn genetickým polymorfismem (pomalí a extenzivní, resp. ultrarychlí metabolizátoři). Mutační analýza důležitých metabolizačních enzymů je nyní dostupná v některých zemích, včetně ČR [30]. V tabulce 3 je uvedena inhibiční aktivita nových duálních AD.

Výsledky studií *in vitro* a *in vivo* ukazují, že venlafaxin a mirtazapin mají slabý inhibiční vliv

Tab. 3. CYP 450 inhibiční aktivita nových antidepresiv.

AD	1A2	2C9	2C19	2D6	3A4
Venlafaxin	0	0	0	+	0
Milnacipran	0	0	0	0	0
Duloxetin	?	?	?	?	?
Mirtazapin	0	0	0	+	0

0 žádná, + nízká

Tab. 4. Běžné dávky nových antidepresiv.

	Venlafaxin	Milnacipran	Duloxetin	Mirtazapin
Počáteční dávka (mg/denně)	37,5–75 mg	50–100	60	15
Standardní dávka (mg/denně)	75–375	100–200	60–120	15–45

NOVÉ FORMY ANTIDEPRESIV

Snaha zvýšit snášenlivost a komplianci při dlouhodobé léčbě vedla k produkci nových forem AD. Venlafaxin je dostupný v lékové formě s pozvolným uvolňováním (sustained/controlled/extended release), f.o. Efectin ER. Potenciální výhody spočívají v prodloužení trvání účinku u preparátů s kratším vylučovacím poločasem a menší fluktuaci plazmatických koncentrací, hlavně jsou nižší maximální plazmatické koncentrace. Toto může vést k lepší snášenlivosti a lepší komplianci. V ČR je v této formě dostupný také trazodon (f.o. Trittico AC, zástupce SARI, tj. serotoninový antagonist a inhibitor reuptaku). Mirtazapin je naopak dostupný v rychle perorálně rozpustné formě („orally disintegrating formulation“), f.o. Remeron Soltab. Výhodou této formy je, že se rychle rozpouští na jazyku, není nutno zapíjet vodou a má příjemnou chuť. Toto znamená zvýšení komfortu pro nemocného a může vést ke zvýšení kompliance. Obě formy jsou bioekvivalentní k již vyráběným tabletovým formám [7, 18].

BĚŽNÉ DÁVKY NOVÝCH ANTIDEPRESIV

Běžné dávky nových AD jsou uvedeny v tabulce 4.

U venlafaxinu je obvykle doporučována úvodní dávka 75 mg denně. Pokud je třeba dalšího zvýšení efektu, je výhodné zvýšit dávku na dvojnásobek. Dávka nižší než 150 mg má převážně serotonergní efekt. Maximální udávaná dávka je 375 mg denně. Účinná dávka milnacipranu je 100 mg v dávkování 2krát denně, rozmezí účinných dávek u duloxetinu se pohybuje v rozmezí 60–120 mg, u mirtazapinu v rozmezí 15–45 mg.

Relativní srovnání účinnosti nových antidepresiv

Aby bylo možno prokázat antidepresivní efekt testovaných látek, je nutné obrátit se k placebem kontrolovaným studiím. U všech duálních AD byly provedeny dvojité slepé randomizované, placebem kontrolované studie, dokladující jejich antidepresivní efekt. Jako komparátory jsou používána TCA pro jejich jednoznačnou a nepřekonatelnou účinnost hlavně u závažných depresí a SSRI, která jsou v současné době nejvíce předepisovanými AD. Lze shrnout, že u všech byla prokázána stejná účinnost jako TCA, při srovnání se SSRI minimálně stejná, často lepší účinnost [10, 12, 24, 26]. Nová AD samozřejmě také obstála v průkazu účinnosti v dlouhodobých udržovacích studiích [21, 22, 27].

V současné době je známo, že terapeutickým cílem akutní léčby je co nejrychlejší dosažení plné remise. Duální AD při hodnocení dostupných údajů vykazují podstatně více remisí než SSRI [24, 19, 17, 28]. Některé studie naznačují i možnost rychlejšího nástupu účinku, a to nejen vůči SSRI [2], ale také vůči placebo a některým TCA [10].

Relativní srovnání vedlejších účinků nových antidepresiv

Srovnání vedlejších účinků je uvedeno v tabulce 5. Nausea a insomnie jsou nejčastější vedlejší účinky u venlafaxinu a milnacipranu, dále je to sexuální dysfunkce, jejíž výskyt je však výrazně nižší než na SSRI. Vyšší dávky venlafaxinu jsou spojeny s vzestupem diastolického krevního tlaku (incidence 2,2% při dávkách do 200 mg, 5,1% při dávkách vyšších). Při podávání milnacipranu se pouze dysurie vyskytovala významně více často než při podávání TCA nebo SSRI. Pro duloxetin je zatím pro srovnání málo údajů. Mirtazapin se liší profilem vedlejších účinků – nejčastěji způsobuje sedaci a přírůstek hmotnosti [5, 19, 17, 14].

NOVÉ INDIKACE DUÁLNÍCH ANTIDEPRESIV

1. Úzkostné poruchy

U duálních AD se opakuje historie se SSRI, tj.

rozšiřuje se jejich indikační spektrum. V první řadě to jsou úzkostné poruchy, kde v současné době venlafaxin, první z nové skupiny duálních AD, se již prosadil v léčbě generalizované úzkostné poruchy a sociální úzkostné poruchy [23].

2. Bolest (včetně bolesti v rámci depresivní symptomatologie)

Na rozdíl od SSRI se nabízí nová perspektivní indikace, tj. bolest (včetně bolesti spojené s depresí). Podle některých údajů u 76 % nemocných s depresí nacházíme tělesné příznaky, včetně různých druhů bolesti, jako například bolesti hlavy, žaludku, bolesti v zádech; nemocní udávají bolest, která bývá vágní, špatně lokalizovaná. 5-HT a NA hrají roli v modulaci bolesti. Jejich analgetický efekt je zprostředkován sestupnými míšními drahami. Zvládání bolesti zřejmě vyžaduje ovlivnění obou systémů. Takto lze vysvětlit účinnost venlafaxinu u neuropatické a postherpetické bolesti [11], duloxetinu u fibromyalgie a stresové močové inkontinence [1], respektive mirtazapinu u bolestivých syndromů u nemocných s rakovinou [29]. Slibné jsou také výsledky v redukcí bolestivých symptomů spojených s depresí, což by mohlo částečně vysvětlit vyšší výskyt remisí [6, 9].

ZÁVĚRY

Duální AD jsou v některých aspektech lepší než AD ovlivňující jeden neurotransmiterový systém díky komplementaritě serotonergního a noradrenergického systému. Jejich profil účinnosti je srovnatelný s TCA a lepší než SSRI, zvláště u závažné deprese. Vedou k lepší lékové odpovědi a signifikantně vyššímu výskytu remisí. Nepřítomnost afinity k muskarinovým, histaminovým a α 1 adrenergickým receptorům limituje jejich vedlejší účinky a vede ke snášenlivosti lepší než při podávání TCA a srovnatelné při aplikaci SSRI. Díky dobré snášenlivosti mohou být používány pro dlouhodobou léčbu a ve vyšších dávkách u rezistentních depresí. Představují terapeutickou volbu a je pravděpodobné, že jejich preskripce se bude v budoucnosti zvyšovat.

Tab. 5. Vedlejší účinky – relativní srovnání.

Vedlejší účinky	Venlafaxin	Milnacipran	Duloxetin	Mirtazapin
Anticholinergní	-	-	(-)	-
Nauzea/GIT	++	++	(++)	-
Sedace	-	-	(-)	++
Insomnie/agitovanost	++	++	(++)	-
Sexuální dysfunkce	++	++	(++)	-
Ortostatická hypotenze	-	-	(-)	+
Přírůstek hmotnosti	-	-	(-)	++

Výskyt: velmi málo/vůbec, + málo, ++ nepřilíš často

LITERATURA

1. **Arnold, L. M., Lu, Y., Crofford, L. J. et al.:** A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine to placebo in the treatment of fibromyalgia with or without major depressive disorder. Poster presented at A.C.N.P., December 7–11, 2003, Puerto Rico.
2. **Behnke, K., Sogaard, J., Martin, S. et al.:** Mirtazapine orally disintegrating tablets versus sertraline: a prospective onset of action study. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 23, 2003, pp. 358–364.
3. **Benkert, O., Grunder, G., Wetzel, H. et al.:** A randomized double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J. Psychiatr., Res.*, 30, 1996, pp. 441–445.
4. Danish University Antidepressant Group. Paroxetine: a selective serotonin reuptake inhibitor showing better tolerance, but weaker antidepressant effect than clomipramine in a controlled multicenter study. *J. Affect. Disord.*, 18, 1990, pp. 289–299.
5. **Danjou, P., Hackett, D.:** Safety and tolerance profile of venlafaxine. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 10, 1995, suppl. 1, pp. 15–20.
6. **Demitrack, M., Kunz, N., Entsuah, A. R.:** Evaluation of venlafaxine treatment for chronic pain (abstract). *European Neuropsychopharmacology*, 13, 2003, suppl. 4, p. 452.
7. **DeVane, C. L.:** Immediate-release versus controlled-release formulations: pharmacokinetics of newer antidepressants in relation to nausea. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, suppl. 18, pp. 14–19.
8. **De Vane, L. C.:** Differential pharmacology of newer antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*, 59, 1998, suppl. 20, pp. 85–93.
9. **Fava, M.:** The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter system in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, suppl. 13, pp. 26–29.
10. **Guelfi, J. D., White, C., Hackett, D. et al.:** Effectiveness of venlafaxine in patients hospitalised for major depression and melancholia. *J. Clin. Psychiatry*, 56, 1995, pp. 450–458.
11. **Guldiken, S., Guldiken, B., Arikan, E. et al.:** Complete relief of pain in acute painful diabetic neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis) with venlafaxine HCL. *Diabetes Nutr. Metab.*, 17, 2004, pp. 247–249.
12. **Kasper, S., Pletan, Y., Solles, A., Tournoux, A.:** Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with major depression: a summary of clinical trials results. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11, 1996, suppl. 4, pp. 35–39.
13. **Kent, J. M.:** SNARIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355, 2000, pp. 911–918.
14. **Montgomery, S. A., Prost, J. F., Solles, A., Briley, M.:** Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 11, 1996, suppl. 4, pp. 47–51.
15. **Náhunek, K.:** Antidepressants. Their classification and efficacy in endogenous depression. *J. E. Purkyně University of Brno, Acta Facultatis Medicae Universitatis Brunensis*; 1973.
16. **Nelson, C. J., Mazure, C. M., Jatlow, P. I. et al.:** Combining norepinephrine and serotonin reuptake inhibition mechanisms for treatment for depression: a double-blind, randomized study. *Biol. Psychiatry*, 55, 2004, pp. 296–300.
17. **Nemeroff, C. B., Schatzberg, A. F., Goldstein, D. J. et al.:** Duloxetine for the treatment of major depressive disorder. *Psychopharmacol. Bull.*, 36, 2002, pp. 106–132.
18. **Nemeroff, C. B.:** Improving antidepressant adherence. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, suppl. 18, pp. 25–30.
19. **Puech, A., Montgomery, S. A., Prost, J. F. et al.:** Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 12, 1997, pp. 99–108.
20. **Rajšner, M., Protiva, M.:** Syntetická ataraktika VII. 11-(3-dimethyl-aminopropyliden)b,11-dihydrobenzo(b,e)thiepin. *Čs. Farm.*, 11, 1962.
21. **Raskin, J., Goldstein, D. J., Mallinckrodt, C. H., Ferguson, M. B.:** Duloxetine in the long-term treatment of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, pp. 1237–1244.
22. **Rouillon, F., Warner, B., Pezous, N., Bisserbe, J. C.:** Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12-month placebo-controlled study. Milnacipran recurrence prevention study group. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 15, 2000, pp. 133–140.
23. **Silverstone, P. H.:** Qualitative review of SNRI in anxiety. *J. Clin. Psychiatry*, 65, 2004, suppl. 17, pp. 19–28.
24. **Smith, D., Dempster, C., Glenaville, J. et al.:** Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*, 180, 2002, pp. 396–404.
25. **Stahl, M. S., Grady, M. M.:** Differences in mechanisms of action between current and future antidepressants. *J. Clin. Psychiatry*, 64, 2003, suppl. 13, pp. 13–17.
26. **Thase, M. E., Entsuah, A. R., Rudolph, R. L.:** Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br. J. Psychiatry*, 178, 2001, pp. 234–241.
27. **Thase, M. E., Nierenberg, A. A., Keller, M. B. et al.:** Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J. Clin. Psychiatry*, 62, 2001, pp. 782–788.
28. **Thase, M., Lu, Y., Joliat, M., Detke, M.:** Remission rates in double-blind, placebo-controlled clinical trials of duloxetine with SSRI as a comparator (abstract). *European Neuropsychopharmacology*, 13, 2003, suppl. 4, p. 215.
29. **Theobald, D. E., Kirsch, K. L., Holtsclaw, E. et al.:** An open – label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J. Pain Symptom Manage*, 23, 2002, pp. 442–447.
30. **Žourková, A., Hadašová, E.:** Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen. Physiol. Biophys.*, 22, 2003, pp. 103–113.

Dodáno redakci: 10. 11. 2004

Po skončení recenzního řízení: 28. 12. 2004

*Prof. MUDr. Eva Češková, CSc.
Psychiatrická klinika LF MU a FN
Jihlavská 20
625 00 Brno – Bohunice*