

# MIRTAZAPIN – KÜLÖNLEGES HATÁS- MECHANIZMUS ÉS SPECIÁLIS KLINIKAI ELŐNYÖK\*

RIHMER ZOLTÁN<sup>1</sup>, PUREBL GYÖRGY<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Semmelweis Egyetem, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Magatartástudományi Intézet, Budapest

## ÖSSZEFOGLALÁS

A mirtazapin különleges, egyedi hatásmechanizmussal rendelkező antidepresszívum, amelyre a nagy responder és remissziós arány, a relatíve korai hatáskezdés és az előnyös mellékhatás-profil jellemző. Jelen összefoglaló közleményünkben a Magyarországon már közel 10 éve széles körben használt antidepresszívum alkalmazásának néhány speciális szempontját (alvásjavító ill. anxiolitikus hatás) tárgyaljuk és kitérünk a leggyakoribb mellékhatások elkerülésének stratégiáira is.

**KULCSSZAVAK:** mirtazapin, major depresszió, inszomnia, öngyilkosság, mellékhatások

## MIRTAZAPINE – SPECIAL EFFECT AND CLINICAL ADVANTAGES

Mirtazapine is an effective antidepressant with unique and special mechanism of action characterized by high response and remission rates, relatively early onset of action and favourable side-effect profile. The present paper reviews some special points of the clinical use of mirtazapine, which is on the market in Hungary for almost 10 years, including its sleep-improving and anxiolytic effects. This review will also touch the management of the most commonly occurring side-effects.

**KEYWORDS:** mirtazapine, major depression, insomnia, suicide, side-effects

A második generációs antidepresszívumok közé sorolt mirtazapin (Remeron) 1994-ben került törzskönyvezésre. Farmakológiai tulajdonságai azóta is egyedülállóak. Tetraciklikus vegyület, a világ első és egyetlen NaSSA (Noradrenerg és Specifikus Szerotonerg) antidepresszív szere. Nem a monoaminok visszavételét gátolja, és nem is rendelkezik MAO-bénító hatással, hanem a preszinaptikus alfa-2 receptor, és a posztoszínaptikus 5-HT<sub>2A</sub>C és 5-HT<sub>3</sub> receptorok antagonistája. A preszinaptikus alfa-2 adrenoreceptorok antagonizmusa felfüggeszti a kiáramló noradrenalin negatív visszacsatoló hatását, így fokozza a noradrenalin felszabadulását a preszinaptikus neuronból, és ez által növeli a noradrenerg neurotranszmissziót. Az alfa-2 adrenoreceptor hatás felfüggesztésével a noradrenerg rendszer szerotonin transzmissziót gátló hatását is felfüggeszti, így a szerotonerg neurotranszmisszió az 5HT<sub>1</sub> rendszeren fokozódik, de az 5-HT<sub>2</sub> és 5-HT<sub>3</sub> receptorokon nem, mivel a mirtazapin ezen posztoszínaptikus receptoro-

kat blokkolja. Összességében tehát a mirtazapin egyaránt serkentőleg hat mind a noradrenerg mind a szerotonerg rendszerre is. Mivel a mirtazapin antagonistá hatású a posztoszínaptikus 5-HT<sub>2A</sub>C és 5-HT<sub>3</sub> receptorokon, a kiáramló szerotonin teljes egészében az antidepresszív és anxiolitikus hatásért elsősorban „felelős” 5HT<sub>1</sub> receptorokra koncentrálódik, ezért nevezik noradrenerg és specifikus (5-HT<sub>1</sub>) szerotonerg készítménynek (deBoer és mtsai 1995; Kent 2000; Nutt 2001). Ezzel magyarázható a gyors hatáskezdés, és ugyanakkor a mirtazapin 5-HT<sub>2</sub> és 5-HT<sub>3</sub> posztoszínaptikus receptorokat gátló hatása következtében az SSRI antidepresszívumokhoz képest jóval kevesebb a szerotonerg (gasztrointesztinális és szexuális) mellékhatás (Quitkin és mtsai, 2001; Almási és Rihmer, 2004). A máj CYP-450 enzimrendszereit csak minimális mértékben gátolja, ezért gyakorlatilag minden gyógyszerrel együtt biztonságosan adható. Mindezek mellett alfa-1 adrenerg, a muszkarinerg és dopaminerg recepto-

\* A közlemény a Schering-Plough Hungary Kft. szerkesztői és anyagi támogatásával készült. A szerkesztés a szerzők szerzői jogait és felelősségét nem érinti.

rokkal való affinitása rendkívül gyenge, hatás-struktúrája tehát összességében magyarázza, miért olyan kedvező a szer mellékhatás-profilja (Fawcett és Barkin 1998; Kent 2000; Nutt 2001, Almási és Rihmer 2004). Jelen összefoglaló közleményünkben az Organon (illetve jelenleg már Schering-Plough) gyógyszergyár által kifejlesztett mirtazapin major depresszióban való hatékonyságának áttekintése után a major depresszió mirtazapin kezelésének néhány speciális, eddig kevésbé hangsúlyozott szempontját tekintjük át.

### **A mirtazapin klinikai hatékonysága major depresszióban**

A mirtazapin kiváló antidepresszív hatásáról számos összefoglaló közlemény és meta-análízis beszámolt már (Kasper 1995; Fawcett és Barkin, 1998; Kent 2000) ismételten igazolva, hogy a készítmény napi 30-80 mg adagban alkalmazva enyhe és középsúlyos major depressziós betegek akut kezelése során a – a triciklusos antidepresszívumokhoz hasonlóan – a placebónál szignifikánsan hatékonyabb. Egy multicentrikus, randomizált, dupla-vak vizsgálat szerint (mirtazapin versus venlafaxin) a készítmény súlyos, kórházban kezelt, melankóliás major depressziós betegeknek is igen hatékony volt; a 8. hét végére a betegek 64 százaléka bizonyult mirtazapinra reszpondernek és a remisszióba került betegek aránya 54 százalék volt (Guelfi és mtsai, 2001). Mivel a mirtazapin a depressziók patofiziológiájában fontos szerepet játszó csökkent központi idegrendszeri szerotonin és noradrenalin forgalmát egyaránt növeli, nem meglepő, hogy mirtazapin kezelés mellett a reszponderek és remitterek aránya az SSRI antidepresszívumokhoz képest (fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin) 5-20 százalékkal nagyobb (Benkert és mtsai 2000, Quitkin és mtsai, 2001).

A mirtazapin a más antidepresszívumokra nem, vagy csak részlegesen reagáló betegek esetében is igen hatékony alternatíva lehet. Egy 103 betegről szóló nyílt vizsgálatban az SSRI kezelésre (fluoxetin, paroxetin, sertralin) megelőzően nem reagáló, vagy azt nem toleráló major depressziós betegek 48 százaléka reagált a napi 30-45 mg mirtazapin terápiára (Fava és mtsai, 2001). A farmakoterápiára rezisztens depressziós betegek kezelésének az antidepresszívum-váltás mellett egy másik alternatívája lehet, az augmentáció. Egy 26 te-

rápia-rezisztens major depressziós beteg dupla-vak, placebo kontrollált vizsgálatában Carpen-ter és mtsai (2002) azt találták, hogy az addig alkalmazott antidepresszívum mellé adott 30 mg mirtazapin mellett a betegek 64 százaléka volt reszponder és 45 százaléka került remisszióba a 4 hetes terápia során. Ezzel szemben a megelőzően alkalmazott antidepresszívum mellett placebót kapó betegeknek ezek az arányok 20 és 13 százalékknak bizonyultak.

A mirtazapin jól dokumentált akut antidepresszív hatása a hosszú távú kezelés során is megmarad; a 8-12 hétig tartó mirtazapin kezelésre remisszióba került és továbbra is mirtazapint kapó betegek 20, míg az ezt követően placebóra randomizált páciensek 44 százaléka esett vissza a 10 hónapig tartó követéses vizsgálat során (Thase és mtsai, 2001). A hosszú távú kezelés során megnyilvánuló hatékonyság ill. a relatíve csekély visszaesési arány azért is fontos, mert a major depresszió az esetek kb. 80 százalékában visszatérő (rekurrens) formában zajlik, de a visszaesések időpontja előre – a szezonálisan zajló téli és nyári depresszió kivételével – nem jósolható meg (Goodwin és Jamison, 2007).

Az antidepresszívumok hatékonyságának elemzésével kapcsolatban utalunk az OHSU DERP gyógyszerhatékonysságot évről-évre monitorozó programjának ez évi összefoglalójára (Gartlehner és mtsai 2008/1, 2008/2). A program keretében egy független szakértő csoport évente metaanalízist végez a legfontosabb gyógyszer-csoportok, illetve az ezekhez tartozó készítmények klinikai hatékonyságáról, mellékhatás-profiljáról, biztonságosságáról és specifikus betegcsoportokban való alkalmazhatóságáról. Az összefoglaló szerint a mirtazapin megfelelő dózisban alkalmazva megegyező hatékonyságú a többi antidepresszívummal, az SSRI-vel összehasonlítva azonban gyorsabb hatáskezdet és valamivel nagyobb reszponder/remitter arány jellemzi. Ugyanakkor az OHSU DERP projekt, bár számos szempont alapján hasonlítja össze az antidepresszívumokat, az alváásra és az alvásszerkezetre való hatás szempontjából nem vizsgálta a készítményeket. A depresszióban észlelhető alvászavarának pedig kiemelkedő jelentősége van mind a depresszió diagnózisa és kezelése, mind a visszaesések megelőzése, mind pedig a szuicid-prevenció szempontjából.

**Néhány speciális szempont: depresszió, inszomnia, szuicid rizikó és mirtazapin kezelés**

Az inszomnia a depresszió egyik leggyakoribb tünete és a tágabb értelemben vett alvászavar, vagyis az alapvetően megváltozott alvás (inszomnia vagy hiperszomnia) szinte minden depressziós betegnél kimutatható (Goodwin és Jamison, 2007). Régi irodalmi adat, hogy az inszomniával orvoshoz fordulók 20%-a valójában depressziósnak tekinthető (Mellinger és mtsai 1985, Ford és Kamerov 1989), a depressziós tünetek megjelenésének pedig egyik legfontosabb előrejelzője a megzavart alvás (Gerber és mtsai 1992, Chang és mtsai 1997, Taylor és mtsai 2003). Mindezen túlmenően az inszomnia major depresszió fennállta esetén a reménytelenség, az agitáció, az étvágytalanság és a testsúlycsökkenés mellett egyben az öngyilkos viselkedés egyik legfontosabb rizikófaktora is (Fawcett és mtsai 1990, Paffenbarger és mtsai 1994, Taylor 2003; McGirr és mtsai, 2007; Rihmer, 2007). Nem meglepő tehát, hogy egy nemrég publikált vizsgálatban a hiperszomnia a DSM-IV szerint kórismézett major depressziós betegek esetében (a hiperfágia és testsúlygyarapodás mellett) a befejezett öngyilkosságokat illetően szignifikáns protektív faktornak bizonyult (McGirr és mtsai, 2007).

Jellegzetesen depresszióra utaló tünet a korai (a szokásosnál akár 2-3 órával is korábban jelentkező) ébredés, és az alvásminőség csökkenése. A depresszív epizód alatt jelentősen megváltozik az alvásszerkezet: A REM-aktivitás összességében megnő, megszaporodik a REM periódusok száma és az első REM fázis akár 40-50 perccel is korábban jelentkezik (a REM-latencia megrövidült) ugyanakkor jelentősen csökken a lassú hullámú alvás mennyisége is (Borbély és mtsai 1984, Krystal és mtsai 2005). Az alváson kívül depresszióban a teljes cirkadián ritmus is zavart szenved (Turek 2007, Lader 2007). A depresszióban észlelhető megzavart cirkadián ritmus pedig számos adat szerint tovább növeli az egészségügyi kockázatot és fokozza több testi betegség kialakulásának esélyét is (Turek 2007, Rihmer és mtsai 2008).

Fontos további probléma, hogy a depresszióban alkalmazott gyógyszerek túlnyomó többsége befolyásolja az alvásszerkezetet, és a cirkadián ritmust. Az SSRI-k alkalmazása esetén gyakori, és az együttműködést negatívan befolyásoló mellékhatás az alvás kezdetben fokozódó zavara, de az inszomnia sokszor reziduális tünetként remisszió

után is fennmarad (Lader 2007). A reziduális inszomnia pedig a későbbiekben a visszaesés egyik oka (és előrejelzője) lehet. Mindezek – és a depresszióban gyakori szorongásos tünetek – miatt a hétköznapiakban az antidepresszív kezelés gyakran egészül ki anxiolitikumként vagy hipnotikumként használt benzodiazepinekkal, melyek, mintegy tüneti szerként az alvás mennyiségi paramétereit (elalvás gyorsasága, alvásidő) ugyan javítják, de a minőségi alvásparaméterekre (lassú hullámú alvás és REM) azonban negatív hatásúak, így végső soron rontják az amúgy is fennálló alvás- és cirkadián ritmus zavarát.

Mindezeket áttekintve a mirtazapinnak számos előnye van az antidepresszívumok többségéhez képest, különösen úgy, hogy növekvő számú vizsgálat támasztja alá, hogy az alvás- és cirkadián ritmus javításának egyre nagyobb jelentősége van a depresszió szempontjából (Turek 2007, Lader 2007). A mirtazapin szorongásoldó hatású, ezen felül pedig kifejezetten kedvezően befolyásolja az alvás minőségi paramétereit, ezért monoterápiában is alkalmazható, ilyenkor legtöbbször nem szükséges kiegészítő benzodiazepin medikáció (Fawcett és Barkin 1998). Az alvásjavító hatás mellett az anxiolitikus hatás is jelentős tényező a szuicidium prevenciójában mivel jól ismételt bizonyított, hogy depressziós betegeknél a szorongásos tünetek ill. a komorbid szorongásos betegség(ek) lényegesen növelik a szuicid rizikót (Rihmer 2007). A mirtazapin hatékonyságban és a negatív mellékhatások gyakoriságában nagyságrendileg nem különbözik a többi antidepresszívumtól, ráadásul hatáskezdeté gyorsabb a legtöbb készítménynél (Lavergne és mtsai, 2005; Gartlehner és mtsai 2008/1, 2008/2). Jól ismert, hogy a legtöbb antidepresszívum kedvező klinikai hatása (amennyiben a beteg responder az adott szerre) az esetek döntő többségében csak legalább két hétig tartó adagolás után jelenik meg. Ugyanakkor major depressziós betegek mirtazapin kezelése mellett az első hét végén a reszponder aránya 29 százalék. Ugyanez az arány SSRI terápia hatására (fluoxetin, paroxetin) csak 11 százalék volt és a részletes elemzés során az is kiderült, hogy ez a különbség nem magyarázható csupán a mirtazapinnak az alváásra gyakorolt kedvező hatásával (Quitkin és mtsai, 2001). Egy több mint 4700 ambuláns major depressziós betegen végzett nyílt vizsgálat szerint a napi 30 mg mirtazapin terápia mellett a 6. hét végére a betegek 55 százaléka bizonyult reszpondernek, és az első hét végén a kli-

nikailag jelentős javulás a betegek 28 százalékánál volt megfigyelhető (Lavergne és mtsai, 2005).

A mirtazapin viszonylag gyors hatáskezdeté, anxiolitikus tulajdonsága valamint az alvásra gyakorolt számos pozitív hatása (Schmid és mtsai 2006, Shen és mtsai 2006) segíthet a depresszió által okozott további egészségügyi kockázatok, elsősorban a rövid távú szuicid rizikó csökkentésében. A jövő kutatásainak kell tisztázni, hogy a korábban már említett, mirtazapin szedés mellett tapasztalható alacsony visszaesési ráta mennyiben köszönhető a szer alvást normalizáló hatásának. Depressziós betegeknél a minél hamarabb bekövetkező javulás szuicid prevenciók jelentőségét aláhúzza az a jól ismert tény is, miszerint az öngyilkossági rizikó major depresszióban jelentős mértékben súlyosság-függő jelenség és régóta tudjuk azt is, hogy ez a veszély különösen nagy azokban a napokban vagy hetekben, amikor az antidepresszívum még nem hat (Goodwin és Jamison, 2007; Rihmer 2007). Egy 1998-ban publikált meta-analízis szerint a mirtazapin kezelésben részesülő major depressziós betegeknél a kezelés megkezdésekor a betegek egy részénél jelenlévő szuicid gondolatok a kezelés során szignifikánsan csökkennek (Fawcett és Barkin 1998). A depresszió egyes tüneteinek a klinikai javulás ill. az eltelt idő tükrében történő elemzése azt mutatja, hogy az öngyilkossági gondolatok csökkenése ill. megszűnése még a depressziós hangulat és az inszomnia markáns javulását is több nappal megelőzi (Lavergne és mtsai, 2005). Ugyanakkor mirtazapinnal elkövetett öngyilkossági kísérlet esetén a szer letális potenciálja rendkívül alacsonynak bizonyult: 33 mirtazapin mérgezés (átlagosan 343 mg, maximum 1500 mg) után minden beteg teljes mértékben felépült, maradandó károsodás egy esetben sem volt tapasztalható (LeVecchio és mtsai, 2008).

### A leggyakoribb mellékhatások és azok menedzselése

A mirtazapin alkalmazhatóságát a mindennapi gyakorlatban a szedatív ill. étvágy- és testsúlynövelő mellékhatások korlátozzák a leginkább. A mirtazapin szedése mellett jelentkező testsúlygyarapodás elsősorban a hosszú távú kezelés során észlelhető: egy 8 hónapig tartó követéses vizsgálatban a mirtazapint szedő major depressziós betegek 20, míg a placebo-t kapók 15 százalékánál jelentkezett jelentős testsúlygyarapodás, ugyanakkor az átlagos testsúlyváltozás mirtazapin esetén

+1,4 kg, placebo esetén -1,7 kg volt (Thase és mtsai, 2001). A mirtazapin szedatív és testsúlygyarapodást okozó mellékhatásai a H1 receptoron való hatásnak köszönhetők, és elsősorban alacsony dózisoknál jelentkeznek, magasabb dózisok esetén a szedatív mellékhatás és az étvágyfokozódás jóval ritkábban jelentkezik (Fawcett és Barkin 1998). A hazai gyakorlatban ezek azért is jelenthetnek problémát, mert a mirtazapint számos esetben helytelenül kis dózisban alkalmazzák, sokszor adjuváns kezelésként. Kis dózisok (15-30 mg/nap) mellett markáns antidepresszív hatás nem jelentkezik, ilyenkor elsősorban a nyugtató/alsóvájavító hatás valamint a testsúlygyarapító mellékhatások vannak előtérben (Fawcett és Barkin, 1998). A mirtazapin gyors dózis emelésére a következő általánosan használt séma ajánlott: az első és második napokon 15 mg, a harmadik-ötödik napokon 30 mg, a hatodik naptól pedig 45 mg naponta, szükség esetén ez a 9-10 napon akár 60 mg-ra is emelhető (Guelfi és mtsai, 2001). Ugyanakkor a csak részlegesen javuló, és a szert egyébként jól toleráló depressziós betegeknél (különösen, ha az anamnézisben sikertelen SSRI kezelés szerepel) a mirtazapin napi adagját akár 75-90 mg-ig is felemelhetjük (Fawcett és Barkin, 1998). A magasabb (60-90 mg/nap) dózisok mindenképpen szükségesek azon viszonylag ritka esetekben is, amikor a beteg gyors metabolizáló; ilyenkor a szokványos terápiás adagok mellett nem alakul ki a megkívánt terápiás vérszint (Kirchheiner és mtsai, 2004). Ugyanakkor itt feltétlenül meg kell jegyeznünk, hogy ezek az ajánlások az originális készítménnyel végzett klinikai vizsgálatok eredményein alapulnak.

Ezen mellékhatások kézben tartására részben a megfelelően magas (45-60 mg/nap) dózisok alkalmazása, részben az életmód tanácsadás alkalmazható, melynek négy alappillére a rendszeres testmozgás, egészséges táplálkozás, rendszeres életmód és a stressz megfelelő kezelése. Az életmód tanácsadás jelentősége a depresszió kezelésében amúgy is elengedhetetlen, jelentősége egyre nő. Az elhízás és a metabolikus zavarok megelőzésében javasolt életmód tényezők egyes újabb kutatási eredmények szerint ugyanolyan hatékonyak a depresszió megelőzésében és adjuváns kezelésében is (Rihmer és mtsai 2008). A hangulat stabilizálásában a testmozgás és az egészséges étrend, elsősorban a kalória-bevitel korlátozása éppolyan fontos, mint az elhízás megelőzésében (Duman 2005). A depresszió kezelése tehát – függetlenül a

mellékhatásoktól – egyébként sem szorítkozhat csupán a farmako- és/vagy pszichoterápiára, a hosszú távú, tartós siker elérésében az egészségszerűbb életmód kialakításának úgy tűnik, egyre nagyobb jelentősége van.

A mirtazapin megfelelően magas (vagyis adekvát) dózisban történő alkalmazásának tehát számos előnye van. Az antidepresszív hatást hatékony és kedvező mellékhatás spektrumú gyógyszerrel érjük el, ráadásul sokszor monoterápia formájában, mert a gyors hatáskezdet és az anxiolytikus/alvásjavító hatás miatt a legtöbbször nincs szükség kiegészítő benzodiazepin-kezelés alkalmazására. A direkt antidepresszív hatáson túl, az

alvási paraméterek és alvásminőség javításával pedig nemcsak lényegesen csökkenthetjük az esetlegesen fennálló szuicid rizikót, hanem egy indirekt, „stratégiai jellegű” antidepresszív hatást is biztosítunk, melynek úgy tűnik egyre nagyobb jelentősége van a depresszió szempontjából (Fawcett és Barkin 1998). Elképzelhető tehát, hogy fenti egyedülálló hatásai miatt a jövőben nő a mirtazapin jelentősége az affektív zavarok kezelésében.

*Levelezési cím:*

*Prof. Dr. Rihmer Zoltán  
1125 Budapest, Kútvolgyi út 4.  
e-mail: rihmerz@kut.sote.hu*

#### IRODALOM

- Almási J, Rihmer Z. (2004). Az antidepresszívumok áttekintése a TCA-tól a harmadik generációs szerekig. *Neuropsychopharmacologia Hung*, 6: 185-194.
- Benkert O, Szegedi A, Kohnen R. (2000). Mirtazapine compared with paroxetine in major depression. *J Clin Psychiatry*, 61: 656-663.
- Borbély AA, Tobler I, Loepfe M. és mtsai (1984). All night spectral analysis of the sleep EEG in untreated depressives and normal controls. *Psych Res* 12: 27-33
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. (2002). A double-blind, placebo controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*, 51: 183-188.
- Chang PP, Ford DE, Mead LA. és mtsai (1997). Insomnia in young men and subsequent depression. *Am J Epidemiol* 146: 105-114
- De Boer, Th., Ruigt, G.S.F., Berendsen, H.H.G. (1995). The 5-HT<sub>2</sub>A selective antagonist Org 3770 (mirtazapine Remeron?) enhances noradrenergic and serotonergic transmission. *Hum. Psychopharmacol* 10: 107s-118s.
- Fava M, Dunner DL, Greist J, Preskorn SH, Trivedi MH, Zajecka J, Cohen M. (2001). Efficacy and safety of mirtazapine in major depressive disorder patients after SSRI treatment failure: An open-label trial. *J Clin Psychiatry*, 62: 413-420.
- Fawcett J, Scheftner WA, Fogg L. és mtsai (1990). Time-related predictors of suicide in major affective disorder. *Am J Psychiatr* 147: 1189-1194
- Fawcett J, Barkin LR. (1998). Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression *Journal of Affective Disorders* 51: 267-285
- Ford DE, Kamerow DB. (1989). Epidemiologic study of sleep disturbance and psychiatric disorders: An opportunity for prevention? *JAMA* 262: 1479-1484
- Gartlehner G, Morgan LC, Thieda P és mtsai (2008). Drug Class Review Second Generation Antidepressants Final Report Update 4. OHSU Drug Effectiveness Research Project [http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/customcf/derp/product/AD2\\_final\\_report\\_update%2041.pdf](http://www.ohsu.edu/ohsuedu/research/policycenter/customcf/derp/product/AD2_final_report_update%2041.pdf)
- Gartlehner G, Gaynes BN, Hansen RA és mtsai (2008). Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants: background paper for the American College of Physicians. 2008 Nov 18; *149*(10):734-50
- Gerber PD, Barret JE, Barret JA. és mtsai (1992). Ther relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care. *J Gen Internal Med* 7: 170-173
- Goodwin FK. és Jamison KR. (2007). *Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression*. 2nd edition. Oxford University Press, New York.
- Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Korsgaard S. és a Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. (2001). Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol*, 21: 425-431.
- Kasper S. (1995). Clinical efficacy of mirtazapine: A review of meta-analyses of pooled data. *Int. Clin Psychopharmacol*, 10 (Suppl. 4): 25-35.
- Kent JM. (2000). SNRIs, NaSSAs, and NaRIs: New agents for the treatment of depression. *Lancet*, 355: 911-918.
- Kirchheiner J, Henckel H-B, Meineke I, Roots I, Brockmüller J. (2004). Impact of the CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype on mirtazapine pharmacokinetics and adverse events in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacology*, 24: 647-652.
- Krystal AD, Thakur M, McCall VW. (2005). Psychiatric disorders and sleep. In: Carney PR, Berry RB, Geyer JD (eds): *Clinical sleep disorders*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA.
- Lavergne F, Berlin I, Gamma A, Stassen H, Angst J. (2005). Onset of improvement and response to mirtazapine in depression: A multicenter naturalistic study of 4771 patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 1: 59-68.
- Lader M. (2007). Limitations of current medical treatments of depression: disturbed circadian rhythm as a possible therapeutic target. *European psychopharmacology* 17: 743-755
- LeVecchio F, Riley B, Pizon A, Brown M. (2008). Outcomes after isolated mirtazapine (Remeron) suprathreshold ingestions. *The Journal of Emergency Medicine*, 34: 77-78.
- Mellinger GD, Balter MB, Uhlenhuth EH. (1985). Insomnia and its treatment. Prevalence and correlates. *Arch Gen Psych* 42: 225-232
- McGirr A, Renaud J, Seguin M, Alda M, Benkelfat C, Lesage A, Turecki G. (2007). An examination of DSM-IV depressive symptoms and risk of suicide completion in major depressive disorder. A psychological autopsy study. *J Affect Disord*, 97: 203-209.

- Nutt DJ. (2001). Mirtazapin: farmakológia a mellékhatások tükrében. *Neuropsychopharmacologia Hung*, 3 (Suppl.2): 4-10.
- Paffenbarger RS, Lee IM, Leung R. (1994). Physical activity and personal characteristics associated with depression and suicide in American college men. *Acta Psychiatr Scand* 337S: 16-22
- Quitkin FM, Taylor BP, Kremer C. (2001). Gyorsabban hat a mirtazapin, mint a szelektív szerotonin reuptake gátlók? *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, 3 (Suppl. 2): 21-26.
- Rihmer Z. (2007). Suicide risk in mood disorders. *Curr Opin Psychiat*, 20: 17-22.
- Rihmer Z, Purebl Gy, Faludi G, Halmy L. (2008). Az elhízás és a depresszió kapcsolatai *Neuropsychopharmacologica Hungarica* 10, 183-189
- Schmid DA, Wichniak A, Uhr D. és mtsai (2006). Changes of sleep architecture, spectral composition of Sleep EEG, the nocturnal secretion of cortisol, ACTH, GH, prolactin, melatonin, ghrelin, and Leptin, and the DEX-CRH test in depressed patients during treatment with mirtazapine. *Neuropsychopharmacology* 31, 832-844
- Shen J, Chung SA, Kayumov L. és mtsai (2006). Polysomnographic and symptomatological analyses of major depressive disorder patients treated with mirtazapine. *Can J Psychiatry*. 51: 27-34.
- Taylor DJ, Lichstein KL, Durrence HH. (2003). Insomnia as a health risk factor. *Behav Sleep Med* 1: 227-47.
- Thase ME, Nirenberg AA, Keller MB, Panagides J, for the Relapse Prevention Study Group. (2001). Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: A placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry*, 62: 782-788.
- Turek FW. (2007). From circadian rhythms to clock genes in depression. *International Clinical Psychopharmacology*. 22 (Suppl 2): S1-S8

---

## KONGRESSZUSI NAPTÁR

---

### 2009.

- jún. 28–júl. 2. 9. Biológiai Pszichiátriai Világkongresszus, Párizs, Franciaország  
Érdeklődni lehet: [global.headquarters@wfsbp.org](mailto:global.headquarters@wfsbp.org)
- október 1–3. XII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus, Tihany  
Érdeklődni lehet: [www.mppt.hu](http://www.mppt.hu)
- szept. 12–16. 22. ECNP Kongresszus, Amszterdam, Hollandia  
Érdeklődni lehet: [www.ecnp.nl](http://www.ecnp.nl)

### 2010

- június 6–10. XV. CINP Kongresszus, Hongkong  
Érdeklődni lehet: [www.cinp2010.com](http://www.cinp2010.com)
- október 2–4. XIII. Magyar Neuropszichofarmakológiai Kongresszus, Tihany  
Érdeklődni lehet: [www.mppt.hu](http://www.mppt.hu)
-