

1+1 VAGY 2X1? KETTŐS ANTIDEPRESSZÍV HATÁSMECHANIZMUS MÁSKÉPP

Lakatos László¹, Rihmer Zoltán²

¹Pszichiátriai magánrendelés, Székesfehérvár; ²Országos Pszichiátriai és Neurológiai Intézet, Budapest

Érkezett: 2005. jún. 20. Elfogadva: 2005. aug. 30.

ÖSSZEFOGLALÁS

Jelen összefoglaló célja a triciklusos szerek és az első generációs SSRI-k, a kettőshatású (szero-tonerg és noradrenerg) venlafaxin illetve a mirtazapin és az SSRI-k valamint az escitalopram más SSRI-kkel illetve venlafaxinnal történt összehasonlító klinikai vizsgálatainak áttekintése, a hatékonyság és tolerálhatóság hatásmechanizmus-sal való összefüggéseinek elemzése. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a többszörös hatásmechanizmus valóban javíthatja a hatékonyságot, ugyanakkor a többféle neurotranszmitterre ható szereknél a mellékhatások valószínűsége is növekszik. A fejlesztés új lehetőségét jelenti a néhány éve forgalomba került escitalopram molekula, amely jelenleg egyedülálló módon, kettős támadásponttal hat a szerotonerg transzmisszióra, melynek révén a hatékonyság úgy fokozható, hogy közben a szelektivitásból fakadó kedvező mellékhatás-profil is megmarad. A klinikai vizsgálatok alapján az escitalopram az első generációs SSRI-knél kedvezőbb hatékonyságot, gyorsabb hatáskezdetet, magasabb remissziós arányt eredményez. Az escitaloprammal elérhető remissziós arány a venlafaxinéval legalább meg-egyező, ugyanakkor az escitalopram annál gyorsabb hatáskezdetet, gyorsabban kialakuló tartós remissziót és jobb tolerálhatóságot mutat. Az escitalopram kedvező klinikai hatékonysági adatainak háttérben a szerotonin transzporter fehérjén megvalósuló egyedülálló kettős szerotonerg hatása állhat.

KULCSSZAVAK: TCA, első generációs SSRI, kettős hatású szerek, escitalopram, hatásmechanizmus, kettős szerotonerg hatás

1+1 OR 2x1? ANOTHER FORM OF DUAL ANTIDEPRESSIVE MECHANISM OF ACTION

The primary aim of this review is to summarize the result of clinical trials comparing tricyclic antidepressants with first generation SSRIs, dual action (serotonergic and noradrenergic) agents like venlafaxine or mirtazapine with SSRIs and escitalopram with other SSRIs and venlafaxine. The review analyzes the relationship between the clinical efficacy and tolerability data and the mode of action. The clinical data suggest that multiple mode of action can substantially improve efficacy, however the relative risk of side-effects also increases if a drug affects multiple neurotransmitters. A new opportunity of development is the molecule of escitalopram introduced to the market some years ago. Its unique dual action on serotonergic transmission offers improved efficacy without compromising the favourable side-effect profile due to selectivity. Based on clinical trials escitalopram shows improved efficacy, faster onset of action and higher remission rates compared to first generation SSRIs. Remission rates with escitalopram are at least as high as with venlafaxine and escitalopram shows faster onset of action, earlier sustained remission and better tolerability. The good clinical efficacy data of escitalopram may be explained by its unique dual serotonergic effect on serotonin transporter protein.

KEYWORDS: TCAs, first-generation SSRIs, dual-action agents, escitalopram, mode of action, dual serotonergic effect

Bevezetés

Az antidepresszívumok hatásmechanizmusát mai ismereteink szerint egyes transzmitter rendszere-

ken illetve receptorokon kifejtett hatásuk alapján magyarázzuk. Azt azonban ma sem tudjuk pontosan, hogy ezen receptor vagy receptorok hatása hogyan idézi elő a kívánt klinikai hatást, a de-

presszió tüneteinek javulását vagy megszűnését, illetve bipoláris depresszió esetén a hipomániás vagy mániás „fázisváltást”. Ha úgy tesszük fel a kérdést, hogy jobb-e az egyik fajta hatásmechanizmus a másikonál – amely kérdés a mindennapi klinikai gyakorlat számára értelmetlen, de teoretikus megfontolásokból a probléma így is megfogalmazható –, akkor elsősorban a klinikai hatékonyságot, a tolerálhatóságot, az alkalmazás módját és a kezelés költséghatékonyságát kell figyelembe vennünk. A jelenleg világszerte legszélesebb körben alkalmazott antidepresszívumok, az SSRI-k sikere nem az előzőleg rendelkezésre álló TCA-knál és MAO-gátlóknál nagyobb hatékonyságuknak, hanem jobb tolerálhatóságuknak, kényelmes alkalmazhatóságuknak és nagyobb biztonságosságuknak köszönhető. Az elmúlt évtized során az SSRI-k gyakorlatilag kiszorították a régebbi szereket a depresszió terápiájából.

Az elmúlt években megjelent kettőshatású (szerotonerg és noradrenerg) szerekekkel kapcsolatban az volt az elvárás, hogy az SSRI-khez képest kedvezőbb hatékonyságot, gyorsabb hatáskezdetet és jobb hosszú távú eredményt, magasabb reszponder és remissziós arányt lehessen elérni. A klinikai adatok arra utalnak, hogy a többszörös hatásmechanizmus bizonyos esetekben valóban javíthatja a hatékonyságot, ugyanakkor a többféle neurotranszmitterre ható szereknél a mellékhatások valószínűsége is növekszik. Egy több nyugat európai országban végzett felmérés eredménye szerint az orvosok az SSRI-szerekkel kapcsolatban a lassú hatáskezdetet, míg a kettőshatású szereknél a mellékhatásokat jelölték meg legnagyobb hátránnyal.¹

A fejlesztés új lehetőségét jelenti a néhány éve forgalomba került escitalopram molekula, amely jelenleg egyedülálló módon, kettős támadásponttal hat a szerotonerg transzmisszióra, melynek révén a hatékonyság úgy fokozható, hogy közben a szelektivitásból fakadó kedvező mellékhatás-profil is megmarad.^{2,3}

Jelen összefoglaló célja a triciklusos szerek és az első generációs SSRI-k, a kettőshatású (szerotonerg és noradrenerg) venlafaxin illetve a mirtazapin és az SSRI-k valamint az escitalopram más SSRI-kkel illetve venlafaxinnal történt összehasonlító klinikai vizsgálatainak áttekintése, a hatékonyság és tolerálhatóság hatásmechanizmussal való összefüggéseinek elemzése.

Az első generációs SSRI-k és a TCA-k összehasonlítása

Az antidepresszív terápiában elsőként alkalmazott triciklusos szerek hatásmechanizmus szempontjából nem alkotnak homogén csoportot, de abban megegyeznek, hogy mind a szerotonin, mind a noradrenalin szintjét növelik, és emellett többféle más transzmitterre és receptorra (pl. kolinerger, dopaminerg, hisztaminerg stb.) is hatnak. Az SSRI-khez viszonyítva rosszabb mellékhatásprofiljuk is ezzel a nem tiszta, nem célzott hatásmechanizmussal magyarázható.

Bár az egyes vizsgálatok adatai eltérőek, a TCA-k és az első generációs SSRI-k direkt összehasonlító vizsgálatainak metaanalízise alapján összességében nem találták szignifikánsan hatékonyabbnak a TCA-kat. A kórházban kezelt betegeknél ugyanakkor kismértékben, de hatékonyabbnak találták őket az SSRI-kenél.^{4,5}

A clomipramin SSRI-kezt felülmúló hatékonyságára (kórházban kezelt betegek) leggyakrabban idézett vizsgálatok^{6,7} egyik kritikus pontja, hogy a Hamilton skálával mért hatékonyságban a három, alvásra vonatkozó tétel miatt rövid távon előnyt élvezhetnek az olyan szerek, melyek szedatív hatásúak.⁸

Érdekes módon a kettőshatású (szerotonerg és noradrenerg) és a csak noradrenerg TCA-k (desipramin, nortriptylin) hatékonyságában sem találtak statisztikailag szignifikáns eltérést⁵, illetve a noradrenerg TCA-k és a szelektív noradrenerg reboxetin hatékonysága is gyakorlatilag megegyezett az első generációs SSRI-kevel.⁹

További érdekes adat, hogy az egyes TCA-k elemzésénél az amitriptylint (nagyobb mértékben szerotonerg, mint noradrenerg) néhány esetben az SSRI-kenél hatékonyabbnak találták, míg a leginkább kiegyensúlyozott szerotonerg és noradrenerg hatású imipramint nem.⁵ Ezzel egybeesik annak a metaanalízisnek az eredménye, amelyben a jelenleg ismert hatásmechanizmus csoportok hatékonyságát hasonlították össze, és itt sem találtak szignifikáns különbséget.¹⁰

Ezek az adatok óvatosságra intenek, amikor egyes szerek klinikai adatainak magyarázataként a különböző transzmitterek szerepét, az egyszeres vagy többszörös hatásmechanizmust elemezzük.

Az SSRI-k TCA-khoz viszonyított kedvezőbb tolerálhatóságát és biztonságosságát ugyanakkor a klinikai vizsgálatok adatai^{11,12} és a mindennapi klinikai tapasztalat is megerősíti.

Az SSRI-k összehasonlítása egymással

Az SSRI-k bár kémiai szempontból különböző vegyületek, klinikai hatásuk alapja a szerotonin reuptake gátlás, és ezáltal a szerotonin szint növekedése. Különböző mértékű egyéb farmakológiai hatásai alapvetően tolerálhatóságukat, mellékhatás-profiljukat határozzák meg.

Egyes az SSRI-eket direkt módon összehasonlító klinikai vizsgálatokban (az escitalopram nélkül) ugyan találtak eltéréseket a hatékonyság és a hatáskezdés vonatkozásában, de a különbségek általában nem szignifikánsak, nem konzekvensenek, és ritkán reprodukálhatók.¹³

A tolerálhatóság szempontjából a szelektív szerotonerg hatásmechanizmus egyértelműen előnyösnek tekinthető – legalábbis azon betegeknek, akik SSRI szerekre jól reagálnak –, hiszen a több transzmitter rendszeren és receptoron ható szerek általában több mellékhatást is okoznak.⁸ A szelektivitásban és a másodlagos farmakológiai hatásokban mutatkozó különbségek magyarázhatják az egyes szerek eltérő tolerálhatóságát.¹⁴

Az első generációs SSRI-k és a venlafaxin illetve a mirtazapin összehasonlítása

A venlafaxin szerotonin és noradrenalin reuptake gátló hatása mellett a TCA-khoz viszonyítva kevésbé befolyásol más transzmittereket és receptorokat. Összesített klinikai tanulmányok a kettős hatású venlafaxint a remissziós arányok összehasonlítása alapján néhány SSRI-nél hatékonyabbnak találták. A kedvező hatékonysági adatokat a venlafaxin kettős (szerotonerg és noradrenerg) hatásmechanizmusával magyarázzák, amire a klinikai adatokhoz kapcsolódóan még visszatérünk.¹⁵

Thase (16) metaanalízisében 8 klinikai vizsgálat adatait elemezte, melyek a venlafaxint a fluoxetinnel, a paroxetinnel és a fluvoxaminnal hasonlították össze. A venlafaxin esetében 45%-os, az első generációs SSRI-kenél 35%-os és a placebónál 25%-os remissziós arányt találtak. A különbség a venlafaxin javára a második héttől kezdődően szignifikáns volt.¹⁶

A venlafaxin kettős hatásmechanizmusa szempontjából megjegyzendő, hogy a fenti metaanalízisbe bevont vizsgálatok közül a venlafaxin átlagos dózisa csak egy esetben haladta meg a 175 mg-ot. Ez azért figyelemreméltó, mert a venlafaxin 150 mg-ig nem rendelkezik számottevő noradrenerg hatással.⁵ Így a klinikai hatékonysági

adatok háttérben feltételezett kettős hatás legalábbis az esetek egy részében kérdéses. Erre utal az is, hogy az SSRI-ekkel szemben a remissziós arányokban elért különbségeket a venlafaxin dózisa nem befolyásolta.¹⁷ Érdekes adalék még, hogy a leginkább kiegyensúlyozott kettős szerotonerg és noradrenerg hatású imipraminnál a venlafaxin hatékonyabbnak bizonyult.¹⁷

A tolerálhatóság szempontjából az összesített tanulmányok nem igazoltak statisztikailag is szignifikáns különbséget a venlafaxin és az első generációs SSRI-k között.¹⁷

Megjegyzendő, hogy venlafaxin–citalopram összehasonlító adatokat nem publikáltak. A venlafaxin–escitalopram összehasonlító vizsgálatok adatait külön részletezzük.

A mirtazapin szintén kettős, noradrenerg és szerotonerg hatású szer, de hatásmechanizmusa nem reuptake gátláson alapul, hanem különböző noradrenerg illetve szerotonerg receptorokon kifejtett gátló hatás révén növeli a noradrenalin és szerotonin mediálta neurotranszmissziót (a poszt-szinaptikus 5-HT₂ és 5-HT₃ receptorokat gátolja). Az összehasonlító vizsgálatok eddigi eredményei a mirtazapin első generációs SSRI-kenél gyorsabb hatáskezdetere utalnak.¹⁸

A mirtazapin mellékhatás-profilja az SSRI-ektől eltérő jellegű.¹⁸

Az escitalopram és az első generációs SSRI-k összehasonlítása

Az escitalopram a racém (mindkét optikai izomert tartalmazó) citalopram kizárólag balra forgató S-enantiomerje. A farmakológiai vizsgálatok igazolták, hogy az escitalopram kifejezett szerotonin reuptake gátló hatású, míg az R-enantiomer gyakorlatilag hatástalan. Az escitalopram és a citalopram hatékonyságában észlelt különbséget kezdetben azzal magyarázták, hogy a racém citalopram esetén az R-enantiomer jelenléte nem engedi teljes egészében érvényesülni az escitalopram hatását. Az escitalopram hatásmechanizmusának további elemzése során a szerotonin transzporter fehérjéhez való kötődését vizsgálták. A transzporter két különböző kötőhellyel rendelkezik. A reuptake gátlásért az elsődleges kötőhely felelős. Ide kötődik minden aktív szerotonerg szer. Az ún. alloszterikus vagy másodlagos kötőhely ugyanakkor a transzporter fehérje szerkezetét, ezáltal a kötődés erősségét befolyásolja. Az escitalopram hatásmechanizmusának jellegzetessége, hogy az al-

1. táblázat.³⁷ A vizsgált szerek közül az escitalopram fejt ki a legerőteljesebb stabilizáló hatást a radioaktív humán szerotonin transzporter komplexre

Compound	Z factor±SD				
	[³ H]-S-citalopram	[³ H]-paroxetine	[³ H]-fluoxetine	[³ H]-MADAM	[³ H]-RTI-55
S-citalopram	2,1±0,15	1,0±0,15	0,12±0,020	0,35±0,050	1,0±0,20
Paroxetine	0,14±0,040	1,0±0,080	<0,04	0,070±0,040	0,10±0,050
Sertraline	0,23±0,040	0,80±0,080	0,17±0,020	0,070±0,050	0,030±0,040
Fluoxetine	0,090±0,050	0,16±0,050	<0,04	0,030±0,030	0,16±0,050
Venlafaxine	0,050±0,020	0,14±0,050	<0,04	<0,04	<0,04
Duloxetine	0,04±0,01	not tested	not teste	not teste	not teste
R-citalopram	0,70±0,090	1,1±0,10	0,33±0,030	0,77±0,040	1,5±0,22
5-HT	0,030±0,030	0,23±0,040	0,13±0,010	0,27±0,030	0,60±0,050

loszterikus kötőhelyen keresztül más SSRI-kkel és a venlafaxinnal összehasonlítva egyedülálló mértékben képes saját kötődését erősíteni a transzporter fehérjéhez (1. táblázat). Az escitalopram kettős szerotonerg hatásmechanizmusa így jelentősen fokozza a reuptake gátló hatást. Az escitalopram ugyanakkor a citalopramnál is szelektívebben hat a szerotonerg rendszerre, és több mint 140 vizsgált receptor, enzim és ionsatorna egyikén sem mutat a klinikai hatás szempontjából számottevő aktivitást.^{2,19-21}

Az escitalopramot az első generációs SSRI-vel, a citaloprammal összehasonlító, 8 hetes, placebo-kontrollált vizsgálatok metaanalízise azt igazolta, hogy az escitalopram már az első héttől kezdődően szignifikánsan hatékonyabb volt (csökkent MADRS pontszám) major depresszióban a placebónál és a citalopramnál. A súlyos depressziós betegeknél (MADRS30) az escitalopram a vizsgálat végén is szignifikánsan felülmúlta hatékonyságban a citalopramot.²²

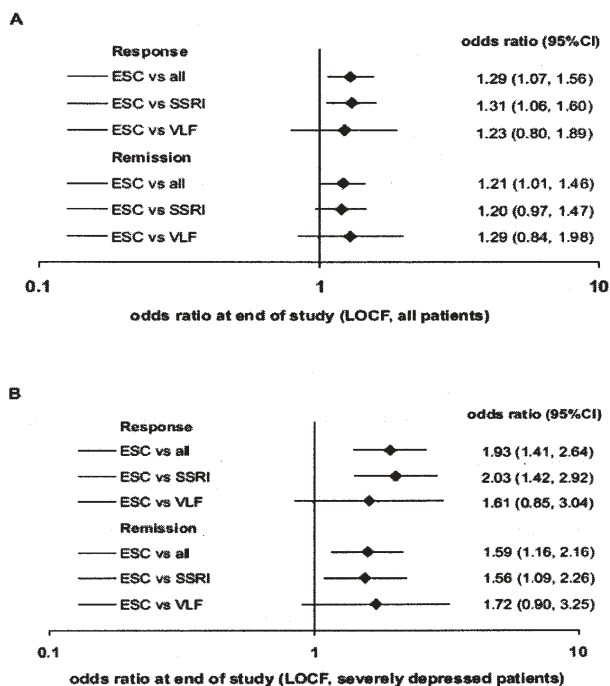
Egy közelmúltban publikált 8 hetes, escitalopram–citalopram direkt összehasonlító vizsgálatban (major depresszió, MADRS³⁰) az escitalopram a vizsgálat végére a MADRS pontszám csökkenésében szintén szignifikánsan felülmúlta a citalopramot és szignifikánsan magasabb responder és remissziós arányt (76,1% vs 61,3% illetve 56,1% vs 43,6%) is eredményezett.²³

Más antidepresszívumokkal történt direkt összehasonlító vizsgálatok metaanalízise alapján az escitalopram major depresszióban kedvezőbb hatékonyságot mutatott a MADRS pontszám csökkenése, a responder és a remissziós arányok

1. ábra

A. A responder és remissziós arányok esélyhányadosa (odds ratio) az escitalopramhoz viszonyítva és a 95%-os konfidencia intervallum (CI) az összes betegre vonatkoztatva (LOCF elemzés)

B. Ugyanez a súlyos betegekre (kiindulási MADRS 30) vonatkoztatva



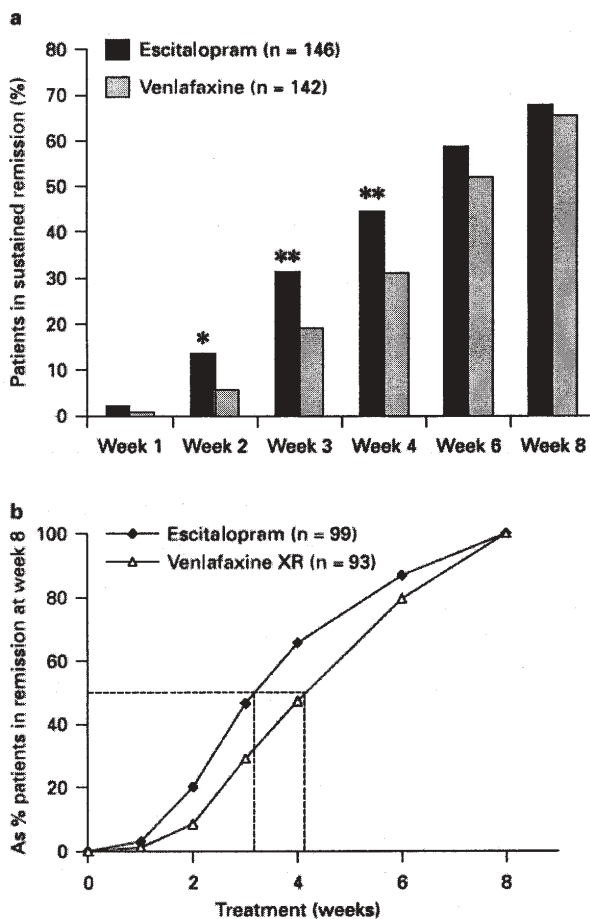
szempontjából is. A súlyos depressziós betegek csoportjában a különbség az escitalopram javára még nagyobbak bizonyult (1. ábra).²⁴

Az escitalopram kiemelkedő hatékonysága mellett az első generációs SSRI-knek megfelelő, kedvező tolerálhatóságot mutat, mellékhatás-profilja lényegében megegyezik a citalopraméval.²⁵

2. ábra

A. A tartós remissziót elért betegek aránya; * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

B. A 8. hétre remisszióba került betegek az escitalopram csoportban átlagosan 6,6 nappal korábban értek el remissziót, mint a venlafaxin csoportban



Az escitalopram és a venlafaxin összehasonlítása

Izgalmas kérdés, hogy a kettős (szerotonerg és noradrenerg) hatású venlafaxin és a más SSRI-k-től eltérő, kettős szerotonerg hatású escitalopram hatékonysága hogyan viszonyul egymáshoz a klinikumban.

Az escitalopram és a venlafaxin 8 hetes flexibilis dózisu direkt összehasonlító vizsgálatában (n1=146, n2=142) a major depressziós betegek MADRS pontszám csökkenése statisztikailag mindkét csoportban megegyezett, míg a tartós remisszióba került betegek aránya a 2., 3. és 4. héten is szignifikánsan magasabb volt az escitalopram kezelésnél. A betegek az escitalopram mellett átlagosan 6,6 nappal korábban értek el tartós

remissziót, mint a venlafaxin kezelésnél (2. ábra).²⁶

A két szer javasolt legmagasabb dózisaival végzett összehasonlító vizsgálatban az escitalopram a venlafaxinnal a MADRS pontszám csökkenése alapján legalább azonos mértékű hatékonyságot, s bár statisztikailag nem szignifikáns, de számszerűen magasabb reszponder (50% MADRS csökkenés, 58,8 vs 48%) és remissziós (MADRS 12, 50,5 vs 41,8%) arányokat mutatott.²⁷

Mind Thase, mind Kennedy metaanalízisében a remissziós arányra vonatkozó esélyhányados (odds ratio) magasabb volt az escitalopramnál, mint a venlafaxinnál. Ez azt jelenti, hogy az escitalopram kezeléssel több beteg került remisszióba (1. ábra).^{24,28}

A tolerálhatóság vonatkozásában egyes mellékhatások előfordulási gyakorisága és a kezelés mellékhatás miatti megszakítása is szignifikánsan kevesebb volt az escitalopram mellett, mint a venlafaxinnál. Összességében tehát az escitalopram tolerálhatóságát kedvezőbbnek lehet tekinteni.^{26,27}

Jelenleg az escitalopramot a mirtazapinnal a hatékonyság szempontjából összehasonlító publikált vizsgálat nem áll rendelkezésre. A két szer tolerálhatóságára vonatkozóan egy egészséges önkénteseknél végzett vizsgálatban az escitalopram nem befolyásolta a vezetési képességet és a pszichomotoros funkciókat, míg a mirtazapin az akut fázisban szignifikánsan rontotta a fenti paramétereiket.²⁹

Az antidepresszívumok hatékonyságának mérése, a remisszió fontossága

Az antidepresszív szerek klinikai hatékonysága a rövid távú (8 hetes) vizsgálatokban a MADRS, HAMD, CGI skálák pontértékeinek átlagos csökkenése, a reszponder és a remisszióba kerülő betegek aránya alapján véleményezhető. A terápiára reszponderek meghatározásának általánosan elfogadott kritériuma a kiindulási MADRS vagy HAMD pontszám legalább 50%-os csökkenése, míg a vizsgálatok többségében a remisszió kritériuma: MADRS 12 vagy HAMD 7. Itt kell megjegyezni, hogy a reszponder és remitter fogalmak nem egymást kizáró megjelölések. A reszponder magába foglalja a remittert is, de a „nem elég reszpondernek lenni, remitternek is kell látszani” (Rihmer Z.) megfogalmazás nem elég precíz: a reszponderek kb. fele általában remitter is, és a

remitterek 100%-a per definitionem egyben reszponder is.

A mérőskálák pontértékeinek csökkenése jelzi a hatás erősségét, a reszponderek aránya elsősorban a hatás szélességére utal, míg a remissziós arány a hatásereőséget és az elvárt erősségű hatás-szélességet is kifejezi. A terápia sikere szempontjából a remisszió elérése és fenntartása jelenti a fő kritériumot, hiszen a terápia elsődleges célja a minél tökéletesebb gyógyulás. A gyors remisszió egyben a kedvező hosszú távú kimenetel legfontosabb prediktora is.³⁰ Ugyanakkor a nem teljes remisszió, reziduális tünetek esetén a teljes remisszióhoz viszonyítva jelentősen, 3–5-ször nagyobb a visszaesés rizikója a részleges gyógyulást követő 10–12 hónapon belül.^{31,32} A nem teljes remisszió nagyjából olyan mértékben növeli a visszaesési rizikót, mint az antidepresszív terápia idő előtti megszakítása.³³ A nem teljes remisszió hosszabb távú, 4 éves követés esetén is a visszaesés egyik legfontosabb rizikófaktora volt.³⁴ Maradványtünetek vagy szubszindrómális depresszió fennállása rontja az életminőséget, növeli a szuicid gondolatok és kísérletek számát és a betegség teljes költségét is.²⁷

A placebo-kontrollált klinikai vizsgálatok meta-analízise során a TCA-knál és az SSRI-knél közel 40%, a kettőshatású szereknél 50% körüli, míg az escitalopram három kontrollált vizsgálatának összesítése esetén 50% feletti (52,1%) remissziós arányt találtak.^{35,22}

Konklúzió

Ma egy antidepresszívum hatékonyságának megítélésében a placebohoz vagy aktív kontrollhoz viszonyított klinikai vizsgálatok nyújtanak tudomá-

nyos bizonyítékot. Egy adott szer hatásmechanizmusára a farmakológiai, állatkísérletes és klinikai adatok együttes elemzése alapján lehet következtetéseket levonni. Az időnként ellentmondásos adatok sokszor segítenek abban, hogy újabb és újabb lehetséges magyarázatot keressünk az egyes szerek hatásmechanizmusára. A kutatások alapvető célja, hogy egyre hatékonyabb, jól tolerálható, biztonságos, a betegek számára a lehető legjobb életminőséget nyújtó kezelési lehetőségeket találjunk.

A több nyugat-európai országban végzett AHEAD felmérés is megerősítette, hogy az orvosok és pszichiátriai betegek véleménye szerint az antidepresszív kezelés javításában kiemelkedő szerepe van a hatékony, gyorsan ható és jól tolerálható antidepresszívumoknak.¹

A klinikai vizsgálatok alapján az escitalopram az első generációs SSRI-knél kedvezőbb hatékonyságot, gyorsabb hatáskezdetet, magasabb remissziós arányt eredményez.²⁴ Az escitaloprammal elérhető remissziós arány a venlafaxinével legalább megegyező, ugyanakkor az escitalopram annál gyorsabb hatáskezdetet, gyorsabban kialakuló tartós remissziót és jobb tolerálhatóságot mutat.³⁵ Az escitalopram kedvező klinikai hatékonysági adatainak háttérében a szerotonin transzporter fehérjén megvalósuló egyedülálló kettős szerotonerg hatása állhat.^{2,36}

*Levelezési cím:
Dr. Lakatos László
8000 Székesfehérvár
Zichy liget 9.*

A közlemény a Lundbeck Hungária támogatásával készült.

REFERENCES

1. AHEAD vizsgálat 2003, data on file Lundbeck
2. Chen et al. The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. Eur Neuropsychopharm 2005; 15: 193-198
3. Kasper. Unique mechanism of action for escitalopram: does it hold the promise
4. Geddes et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for depression (Cohrane review). The Cochrane Library, Issue 3 2002
5. Anderson. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. J Affect Disord 2000;58:19-36
6. Danish University Antidepressant Group. Citalopram: clinical effect profile in comparison with clomipramine: a controlled multicenter study. Psychopharm 1986; 90:131-138
7. 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 1990; 18:289-299
8. Burke. Selective vs. multi-transmitter antidepressants: are two mechanism better than one? J Clin Psychiatry 2004; 65 (suppl 4):37-45
9. Brunello et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. Eur Neuropsychopharm 2002; 12:461-475
10. Freemantle et al. Predictive value of pharmacology activity for the relative efficacy of antidepressant drugs. Br J Psychiatry 2000; 177:292-302
11. Montgomery, Kasper. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic anti-

- depressants: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 9:33-40
12. Henry. Epidemiology and relative toxicity of antidepressant drugs in overdose. *Drug safety* 1997; 16(6):374-390
13. Edwards, Anderson. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57(4): 507-533
14. Stahl. Not so selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1998; 59(7): 343-344
15. Rudolph. Achieving remission from depression with venlafaxine and venlafaxine XR: a literature review of comparative studies with selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (suppl 415):24-30
16. Thase et al. Remission rates with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178:234-241
17. Smith et al. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180:396-404
18. Thompson, Phil. Mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psych* 1999; 60(suppl 17):18-22
19. Owens et al. Second-generation SSRIs: human monoamine transporter binding profile of escitalopram and R-fluoxetine. *Biol Psychiatry* 2001; 50:345-350
20. Sanchez et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology* 2004; 174:163-176
21. Sanchez et al. Escitalopram, the S-enantiomer of citalopram, is a selective serotonin reuptake inhibitor with potent effects in animal models predictive of antidepressant and anxiolytic activities. *Psychopharmacology* 2003; 167:353-362
22. Gorman et al. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002; 7:40-44
23. Moore et al. Prospective, multicenter, randomised double-blind study of the efficacy of escitalopram and citalopram in outpatient treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharm* 2005; 20:131-137
24. Kennedy et al. A pooled analysis of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine. Poster at APA, Atlanta 2005
25. Hakkarainen, Reines. Escitalopram and citalopram: safety comparison. Poster at WCBP 2001, Berlin
26. Montgomery et al. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in patients in primary care with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004;50:57-64
27. Bielski et al. Double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine XR in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psych* 2004; 65:1190-1196
28. Thase et al. Meta- and funnel plot analyses of studies comparing venlafaxine and SSRIs: the evidence revisited. Poster at American College of Neuropsychopharmacology, San Juan 2004
29. Wingen et al. Actual driving performance and psychomotor function in healthy subjects after acute and subchronic treatment with escitalopram, mirtazapine and placebo. *J Clin Psych* 2005; 66:436-443
30. Szádóczky et al. Predictors for 2-year outcome of major depressive episode. *J Affect Disord* 2004; 83:49-57
31. Thase. Effectiveness of antidepressants: comparative remission rates. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 2):3-7
32. Paykel. Remission and residual symptomatology in major depression. *Psychopathology* 1998; 31:5-14
33. Thase. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(suppl 18):3-7
34. Pintor et al. Is the type of remission after a major depressive episode an important risk factor to relapses in a 4-year follow up? *J Affect Disord* 2004;82:291-296
35. Lam. Priorities in treating depression only. *Int J Psych Clin Pract* 2004; 8(suppl 1):25-29
36. „State of the art” Konferenz. *Nervenheilkunde* 9/2004
37. Chen et al. The S-enantiomer of R,S-citalopram, increases inhibitor binding to the human serotonin transporter by an allosteric mechanism. Comparison with other serotonin transporter inhibitors. Poster at ECNP 2003, Prague