

Využití mirtazapinu v klinické praxi

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

¹Psychiatrie, s. r. o., Plzeň

²Psychiatrická klinika VFN v Praze

Mirtazapin patří mezi antidepresiva s duálním účinkem (NaSSA), ovlivňuje serotonergní a noradrenergí neurotransmisi. Jedná se o antidepresivum s vysokou účinností v léčbě deprese – srovnatelnou nebo vyšší než u ostatních antidepresiv. Dále se od ostatních antidepresiv liší nástupem účinku a profilem nežádoucích účinků. Cílem článku je podat bližší informace o mirtazapinu a ukázat, pro jaký typ pacientů je vhodnou léčebnou volbou.

Klíčová slova: mirtazapin, deprese, metaanalýzy, účinnost, spánek, sexuální dysfunkce

Mirtazapine in clinical practice

Summary: Mirtazapine belongs to antidepressants with a dual mechanism of action (NaSSAs), influencing serotonergic and noradrenergic neurotransmission. It is an antidepressant with a high efficacy in the treatment of depression. The efficacy of mirtazapine is comparable with or higher than that of other antidepressants. It is different in the onset of action and in the profile of adverse events. The aim of this article is to provide more information about this antidepressant and describe the type of patients who are suitable for this medication.

Key words: mirtazapine, depression, meta-analysis, efficacy, sleep, sexual dysfunction

Úvod

Mirtazapin patří mezi antidepresiva s duálním účinkem, do skupiny tzv. noradrenergických a specificky serotonergních antidepresiv (Noradrenergic and Specific Serotonergic Antidepressant – NaSSA). Jedná se o tetra-cyklický 6-aza derivát mianserinu. Působí jako antagonist na adrenergických alfa₂-autoreceptorech a alfa₂-heteroreceptorech, dále blokuje serotoninové 5-HT₂ and 5-HT₃ receptory. Díky jeho antagonistickému působení na alfa₂-autoreceptorech dochází ke zvýšenému uvolňování noradrenalinu, ovlivněním 5-HT_{1A} receptorů zvyšuje serotonergní neurotransmisi. Tento duální účinek je spojován s vysokou účinností mirtazapinu a jeho rychlým nástupem účinku. Z dalších receptorových systémů ovlivňuje postsynaptické 5-HT₂ a 5-HT₃ receptory. Jejich blokádou zabraňuje rozvoji serotonergních nežádoucích účinků (tzn. nauzea, zvracení, narušený spánek, neklid, agitovanost, sexuální dysfunkce). Ovlivnění histaminových receptorů je spojeno s vyšším rizikem sedace, ospalosti a zvýšené chuti k jídlu (1).

Mirtazapin je u nás k dispozici v dávkách 15, 30 a 45 mg v indikaci: léčba depresivních epizod u dospělých pacientů. V roce 2004 vyšel v Remedii souhrnný článek popisující účinnost mirtazapinu v léčbě deprese včetně farmakokinetiky a interakcí (1).

V následujícím článku se zaměřujeme na účinnost mirtazapinu v léčbě deprese (novější studie a metaanalýzy, většinou publikované po roce 2004), na jeho účinnost, snášenlivost ve

srovnání s ostatními antidepresivy a na rozdíl od ostatních antidepresiv.

Mirtazapin v léčbě deprese – krátkodobé a dlouhodobé studie

Účinnost mirtazapinu byla testována v řadě dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studií, jak krátkodobých, tak i dlouhodobých (2). Mirtazapin je v léčbě deprese účinnější než placebo. Dále byla jeho účinnost a snášenlivost srovnávána s aktivními komparátory, tzn. s antidepresivy z jiných skupin: tricyklická antidepresiva (TCA), inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) (2, 3) a s inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) (4, 5, 6). Přehled studií viz tabulka 1.

Mirtazapin je minimálně stejně účinný jako antidepresiva jiných skupin, byl účinnější než TCA, srovnatelně účinný nebo účinnější než SSRI a SNRI. Léčba mirtazapinem je spojena s rychlejším nástupem účinku.

Vzhledem k tomu, že léčba deprese je u naprosté většiny pacientů dlouhodobá, je nutné, aby antidepresivní medikace zabraňovala relapsu deprese. V roce 1998 Montgomery a kol. publikovali práci, která prokazovala vyšší účinnost mirtazapinu v 2leté léčbě deprese ve srovnání s amitriptylinem a placebem (7). V roce 2001 byla publikována 40týdenní studie, která prokázala vyšší účinnost mirtazapinu v prevenci relapsu ve srovnání s placebem (8).

Účinnost mirtazapinu byla prokázána i u pacientů farmakorezistentních, tzn. kteří neodpověděli na léčbu 2 po sobě následu-

jícími antidepresivy (9), anebo jako augmentace při nedostatečné odpovědi na původní léčbu (10).

Mirtazapin v léčbě deprese – metaanalýzy

Metaanalýzy nám poskytují více informací a hodnotí větší počty pacientů. V rozmezí let 2008–2011 byly publikovány 4 metaanalýzy hodnotící účinnost a snášenlivost mirtazapinu v léčbě deprese.

Papakostas a kol. v roce 2008 provedli metaanalýzu srovnávající účinnost mirtazapinu a SSRI (inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) v léčbě deprese u ambulantních pacientů. Do hodnocení bylo zařazeno 10 studií (n = 1 904), účinnost obou skupin antidepresiv byla srovnatelná (dosažení responze 67,1 % mirtazapin vs. 62,1 % SSRI). Lišily se pouze v profilu nežádoucích účinků (NÚ): nižší výskyt gastrointestinálních NÚ a vyšší výskyt ospalosti a nárůstu hmotnosti při léčbě mirtazapinem vs. SSRI (11).

V roce 2010 byla publikována další metaanalýza (Thase a kol. 2010) srovnávající účinnost a snášenlivost mirtazapinu a SSRI v akutní léčbě deprese. Bylo zařazeno 15 randomizovaných studií (mirtazapin n = 1 484, SSRI n = 1 484). Léčba mirtazapinem byla spojena se signifikantně vyšším dosažením remise ve 1., 2., 4. a 6. týdnu léčby ve srovnání s SSRI. Ve všech týdnech byl rozdíl statisticky významný, pacienti léčení mirtazapinem měli výrazně vyšší pravděpodobnost (74%), že dosáhnou remise během prvních 2 týdnů léčby ve srovnání s léčbou SSRI (12).

Tabuľka 1. Účinnosť mirtazapinu v liečbe depresie – prehľad štúdií

Štúdie (autor a rok)	Zaŕazený soubor	Design a dĺžka štúdie	Výsledok
Guelfi a kol. 2001	153 hospitalizovaných pacientů	8 týdnů randomizovaná, dvojité zaslepená, mirtazapin vs. venlafaxin	62% responze mirtazapin vs. 52% venlafaxin
Thase a kol. 2001	156 pacientů v plné remisi	40 týdnů, dvojité zaslepená placebem kontrolovaná, prevence relapsu	Signifikantně nižší frekvence relapsů při léčbě mirtazapinem vs. placebo
Montgomery a kol. 1998	217 pacientů, kteří odpověděli na léčbu mirtazapinem v 6týdenní dvojité zaslepené studii	2letá randomizovaná, dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná studie srovnávající mirtazapin, amitriptylin a placebo	Signifikantně nižší frekvence relapsů při léčbě mirtazapinem vs. amitriptylin a placebo
Carpenter a kol. 2002	26 pacientů s perzistentní depresí po monoterapii	4 týdny randomizovaná, dvojité zaslepená placebem kontrolovaná studie: augmentace mirtazapinem	Responze: 64% mirtazapin vs. 20% placebo; remise: 45,4% vs. 13,3% placebo
Fava a kol. 2006	235 pacientů, u kterých selhala léčba 2 po sobě jdoucími AD	14 týdnů srovnání mirtazapin vs. nortriptylin	Nesignifikantně nižší responze a remise u nortriptylinu
Hirschfeld a kol. 2002	250 pacientů s depresí rezistentní na léčbu SSRI	8 týdnů, multicentrická, dvojité zaslepená studie, mirtazapin vs. sertralin	Srovnatelná účinnost na konci, responze a remise v 1. a 2. týdnu signifikantně vyšší při léčbě mirtazapinem
Kim a kol. 2011	60 pacientů s depresí a vysokou mírou úzkosti	8 týdnů, randomizovaná, otevřená studie mirtazapin vs. paroxetin	Srovnatelná účinnost, týden 1 a 2 vyšší účinnost u mirtazapinu
Versiani a kol. 2005	294 pacientů s těžkou depresí	8 týdnů, randomizovaná, dvojité zaslepená studie, mirtazapin vs. fluoxetin	Srovnatelná účinnost, týden 1 a 2 vyšší účinnost u mirtazapinu

V roce 2011 Watanabe a kol. publikovali srovnání účinnosti mirtazapinu v léčbě depresie s ostatními antidepresivy. Do sledování bylo zařazeno 49 randomizovaných, kontrolovaných štúdií (n = 4974) v délce trvání do 12 týdnů. 10 štúdií (n = 1 553) srovnávalo mirtazapin s tricyklickými antidepresivy (TCA), kde byla účinnost srovnatelná, 12 štúdií hodnotilo účinek mirtazapinu a SSRI, kde byl mirtazapin po 2 týdních a na konci akutní fáze léčby (12 týdnů) signifikantně účinnější. 2 štúdie srovnávaly mirtazapin s SNRI (venlafaxin, n = 415) a i zde byla prokázána vyšší účinnost mirtazapinu. Nebyly prokázány výrazné rozdíly v ukončení léčby pro nežádoucí účinky mezi mirtazapinem a ostatními antidepresivy. Léčba mirtazapinem byla častěji spojována se zvýšenou chuť k jídlu, nárůstem hmotnosti, somnolenci a s menším výskytom nauzey, zvracení a sexuálních dysfunkcí ve srovnání s SSRI (13).

V roce 2010 Watanabe a kol. provedli metaanalýzu srovnávající výskyt, profil nežádoucích účinků a bezpečnosť mirtazapinu s ostatními skupinami antidepresív v akutní liečbe depresie. Do analýzy bylo zařazeno 25 štúdií (n = 4842). Mirtazapin měl nižší výskyt tachykardie, hypertenze a tremoru než TCA. Ve srovnání s SSRI mirtazapin spôsoboval častěji vyšší chuť k jídlu, nárůst hmotnosti, zvýšené slinění, somnolenci, únavu, ale méně často plynatosť, prŕjem, pocení, nauzeu, zvracení, sexuálnu dysfunkciu a narušenie spánku. Ve srovnání s SNRI byla liečba mirtazapinem častěji provázena únavou, ale méně často poruchami spánku, pocením, zácpou. Ve srovnání s trazodonem mirtazapin častěji zvyšoval chuť k jídlu a spôsoboval nárůst hmotnosti. Minimálne 1 nežádoucí účinek se vyskytoval u 70% pacientů liečených mirtazapinem, což byl srovnateľný výskyt jako u ostatných AD (14). Prehľad metaanalýz viz tabuľka 2.

V roce 2015 vyšla práca Khoo a kol., ktorá srovnávala účinnosť a snášenlivosť antidepresív: do srovnání byly zařazeny randomizované štúdie s 10 antidepresivy (agomelatin, duloxetin, escitalopram, fluvoxamin, fluoxetin, mirtazapin, paroxetin, sertralin, trazodon a venlafaxin) v monoterapii v akutní fáze depresie. Účinnosť byla hodnocena podle dosažení responze a remise a změnou skóru na HAM-D škále (Hamilton Rating Scale for Depression). Snášenlivosť byla stanovena podle vysazení medikace pro nežádoucí účinky. Do metaanalýzy bylo zařazeno 76 článků. Mirtazapin a agomelatin byly podle dosažení responze a remise neúčinnější, mirtazapin a duloxetin měly největší změnu skóru na HAM-D škále. Mezi nejlépe snášená antidepresiva patřily escitalopram, agomelatin a sertralin. Pokud autoři ale zohľadnili oba parametry zároveň (účinnosť a snášenlivosť), tak najlepších výsledků dosáhla trojice antidepresív: agomelatin, mirtazapin a escitalopram (15).

Nástup účinku

Antidepresiva se často liší v rychlosti nástupu účinku. Rychlý nástup účinku (v prvních 2 týdních) je spojen s vyšší pravděpodobností dosažení plné remise během léčby. V roce 2002 bylo publikováno srovnání nástupu antidepresivního účinku mirtazapinu s antidepresivy ze skupiny SSRI. Do hodnocení byly zařazeny 4 randomizované, dvojité zaslepené štúdie a byla hodnocena odpověď na léčbu a čas nástupu účinku. Mirtazapin vykazoval rychlejší nástup účinku než SSRI (fluoxetin, paroxetin a citalopram). Rozdíl byl signifikantní již v prvním týdnu léčby (16).

V další multicentrické, otevřené štúdi (n = 4 771) u pacientů s depresí byla hodnocena

účinnosť mirtazapinu v podmínkách běžné klinické praxe. Do štúdie byli zařazeni pacienti liečení pro depresii (skóre MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) minimálně 20) mirtazapinem v dávce 30 mg po dobu 6 týdnů. Psychický stav byl hodnocen v týdenních intervalech. Téměř u všech (95%) pacientů došlo minimálně k mírnému zlepšení depresie, signifikantní zlepšení v prvních 2 týdních predikovalo signifikantně vyšší výskyt remise v dalších týdních (17).

V roce 2016 Hashimoto a kol. publikovali otevřenou 24týdenní štúdi (n = 77) hodnotící vliv AD medikace (mirtazapin vs. SSRI) na užívání benzodiazepinů u ambulantních pacientů s depresí. Dále byla hodnocena souvislost mezi hladinami BDNF (brain-derived neurotrophic factor) a odpovědí na AD léčbu. U pacientů užívajících mirtazapin došlo k výraznějšímu snížení užívání benzodiazepinů ve srovnání s SSRI. Odpověď na léčbu ve 24. týdnu byla spojená se změnou hladiny BDNF (18).

Snášenlivosť a profil nežádoucích účinků během léčby mirtazapinem

Mirtazapin patří mezi dobře snášená antidepresiva, díky jeho mechanizmu účinku se od ostatních antidepresív liší nejen účinkem, ale i profilem nežádoucích účinků. Mezi nejčastější nežádoucí účinky způsobené mirtazapinem patří somnolence, zvýšená chuť k jídlu a následně nárůst hmotnosti, naopak má nízký výskyt nauzey, zvracení, počáteční agitovanosti, narušení kvality spánku a sexuálních dysfunkcí (viz metaanalýzy 11, 12, 13, 14, 15).

Mirtazapin a ovlivnění spánku

Mezi časté nežádoucí účinky antidepresív patří narušení kvality spánku. Řada antidepre-

Tabulka 2. Metaanalýzy hodnotící účinnost a snášenlivost mirtazapinu v léčbě deprese

Autor a rok	Počet a charakteristika zařazených studií	Výsledek
Papakostas a kol. 2008	10 studií (n = 1 904), srovnání účinnosti mirtazapinu vs SSRI	srovnatelná účinnost, rozdíl v profilu NÚ
Thase a kol. 2010	15 randomizovaných studií (mirtazapin n = 1 484, SSRI n = 1 484), srovnání účinnosti mirtazapin vs. SSRI v akutní léčbě	mirtazapinem vyšší dosažením remise v 1., 2., 4. a 6. týdnu léčby vs. SSRI; pacienti léčení mirtazapinem vyšší pravděpodobnost (74%) dosažení remise během prvních 2 týdnů léčby vs. SSRI
Watanabe a kol. 2010	25 studií (n = 4 842), profil NÚ a bezpečnost mirtazapin vs. ostatní AD	
Watanabe a kol. 2011	49 studií (n = 4 974), 12 týdnů. 10 studií (n = 1 553) mirtazapin vs. TCA, 12 studií mirtazapin vs. SSRI, 2 studie mirtazapin vs. SNRI (venlafaxin, n = 415)	mirtazapin vs. TCA: srovnatelná účinnost mirtazapin vs. SSRI: mirtazapin po 2 týdnech a na konci akutní fáze léčby (12 týdnů) signifikantně účinnější vs. SSRI mirtazapin vs. SNRI: vyšší účinnost mirtazapinu srovnatelná snášenlivost, mirtazapin: častěji zvýšená chuť k jídlu, nárůst hmotnosti, somnolence, méně nauzey, zvracení a sexuálních dysfunkcí vs. SSRI

siv je spojena se zhoršenou kvalitou spánku, s prohloubením nespavosti při jejich nasazení a zvýšením ospalosti během užívání. V roce 2015 byla publikována práce Alberti a kol. 2015, která hodnotila výskyt ospalosti a nespavosti u 14 antidepressiv druhé generace v akutní léčbě deprese. Do metaanalýzy byly zařazeny randomizované, placebem kontrolované studie u pacientů s depresí užívající monoterapii AD, délka trvání studií byla do 12 týdnů. Mezi antidepressiva s vyšším výskytem somnolence patřil mirtazapin a fluvoxamin. Naopak nespavost se nejčastěji vyskytovala při léčbě bupropionem a dále antidepressivy ze skupin SSRI a SNRI. Mirtazapin počáteční nespavost a agitovanost nezpůsoboval (19).

Byl hodnocen vliv mirtazapinu vs. placebo na spánek u zdravých dobrovolníků, kterým byl po 3 noci prováděn polysomnografický záznam. Mirtazapin zlepšoval kontinuitu a účinnost spánku, snižoval počet a délku nočních probuzení (20).

V roce 2012 Dolder a kol. publikovali souhrnný přehled, který se týkal vlivu mirtazapinu na spánek u pacientů léčených pro depresi. Do souhrnu bylo zařazeno 23 studií, z toho 12 placebem kontrolovaných. 8 studií podrobně hodnotilo vliv medikace na spánek (délka, kvalita spánku) a 15 pouze spánek bez dalších podrobností. Mirtazapin měl výrazně pozitivnější vliv na spánek ve srovnání s placebem, srovnatelný s TCA, SSRI a lepší než venlafaxin (21).

Mirtazapin a výskyt sexuálních dysfunkcí

Jedním z nejčastějších nežádoucích účinků, který patří mezi časté důvody předčasného ukončení léčby, patří sexuální dysfunkce (SD). SD jsou velmi častou komplikací antidepressivní léčby, a pokud se na počátku léčby objeví, nelze předpokládat, že by došlo ke spontánnímu vymizení. Většinou nemá na jejich výskyt vliv ani snížení dávky AD. Mezi antidepressiva s vysokým výskytem sexuálních dysfunkcí patří antidepressiva

ze skupin SSRI a SNRI (více než 70%), naopak mirtazapin patří mezi antidepressiva s poměrně nízkým rizikem rozvoje SD (24,4%) (22).

V roce 2014 vyšla metaanalýza, která srovnávala výskyt SD během léčby AD druhé generace u pacientů s depresí, do analýzy bylo zařazeno 63 studií (n = více než 26 000). Mezi antidepressiva s nejnižším výskytem SD patřil bupropion, naopak nejvyšší výskyt byl popsán během léčby paroxetinem a escitalopramem. Mirtazapin patřil mezi AD s nízkým výskytem SD (23).

Využití mirtazapinu v léčbě úzkostných poruch

V současné době má u nás mirtazapin indikaci pouze v léčbě depresivní poruchy u dospělých pacientů. Jeho účinnost byla prokázána v léčbě pacientů s depresí s vysokou mírou úzkostných příznaků (5). Nicméně byla publikována řada studií, které prokazují jeho účinnost i v léčbě úzkostných poruch, jako jsou panická porucha, posttraumatická stresová porucha, sociální fobie, generalizovaná úzkostná porucha a obsedantně kompulzivní porucha (2). Podrobnější údaje k této problematice jsou však již nad rámec tohoto článku.

Závěr

Mirtazapin patří mezi antidepressiva, které máme k dispozici již řadu let. Jedná se podle posledních prací o jedno z neúčinnějších a zároveň dobře snášených antidepressiv. Účinnost mirtazapinu byla potvrzena v řadě krátkodobých i dlouhodobých studií ve srovnání s placebem a ostatními antidepressivy. Dále i v řadě metaanalýz, do kterých bylo zahrnuto velké množství studií s vysokým počtem pacientů. Jedná se o léčivo účinné u pacientů s těžkou depresí a u farmakoresistentních pacientů. Z nevýhod musíme zmínit jeho častější sedativní efekt a zvýšení chuti k jídlu s následným nárůstem hmotnosti, což je některými pacienty obtížně snášeno a může to

být důvod změny antidepressivní medikace. Jeho nespornou výhodou je nízký výskyt sexuálních dysfunkcí ve srovnání s SSRI a SNRI. Mezi další výhody patří pozitivní ovlivnění spánku, úzkosti a rychlý nástup účinku ve srovnání s ostatními běžně podávanými antidepressivy.

Literatura

- Anders M, Kitzlerová E. Mirtazapin. *Remedia* 2004; 14(5): 386–397.
- Alam A, Voronovich Z, Carley JA. A review of therapeutic uses of mirtazapine in psychiatric and medical conditions. *Prim Care Companion CNS Disord* 2013; 15(5).
- Hirschfeld RMA. The use of mirtazapine in difficult-to-treat patient populations. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17(suppl 1): S33–S36.
- Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Kørsgaard S; Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425–431.
- Kim JE, Yoon SJ, Kim J, et al. Efficacy and tolerability of mirtazapine in treating major depressive disorder with anxiety symptoms: an 8-week open-label randomised paroxetine-controlled trial. *Int J Clin Pract* 2011; 65(3): 323–329.
- Versiani M, Moreno R, Ramakers-van Moorsel CJA, et al. Comparative Efficacy Antidepressants Study Group. Comparison of the effects of mirtazapine and fluoxetine in severely depressed patients. *CNS Drugs* 2005; 19(2): 137–146.
- Montgomery SA, Reimtz PE, Zivkov M. Mirtazapine versus amitriptyline in the long-term treatment of depression: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 1998; 13(2): 63–73.
- Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, et al. Relapse Prevention Study Group. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62(10): 782–788.
- Fava M, Rush AJ, Wisniewski SR, et al. A comparison of mirtazapine and nortriptyline following two consecutive failed medication treatments for depressed outpatients: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163(7): 1161–1172.
- Carpenter LL, Yasmin S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry*. 2002; 51(2): 183–188.
- Papakostas GI, Homberger CH, Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing mirtazapine with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder. *J Psychopharmacol* 2008; 22(8): 843–848.
- Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJ, Schutte AJ, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol* 2010; 25(4): 189–198.

- 13.** Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, Churchill R, Furukawa TA. Mirtazapine versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (12): CD006528.
- 14.** Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; MANGA (Meta-Analysis of New Generation Antidepressants) Study Group. Safety reporting and adverse-event profile of mirtazapine described in randomized controlled trials in comparison with other classes of antidepressants in the acute-phase treatment of adults with depression: systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2010; 24(1): 35–53.
- 15.** Khoo AL, Zhou HJ, Teng M, Lin L, Zhao YJ, Soh LB, Mok YM, Lim BP, Gwee KP. Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis of New Generation Antidepressants. *CNS Drugs* 2015; 29(8): 695–712.
- 16.** Thompson C. Onset of action of antidepressants: results of different analyses. *Hum Psychopharmacol* 2002; 17 Suppl 1: S27–32.
- 17.** Lavergne F, Berlin I, Gamma A, Stassen H, Angst J. Onset of improvement and response to mirtazapine in depression: a multicenter naturalistic study of 4771 patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005; 1(1): 59–68.
- 18.** Hashimoto T, Shiina A, Hasegawa T, Kimura H, Oda Y, Niitsu T, Ishikawa M, Tachibana M, Muneoka K, Matsuki S, Nakazato M, Iyo M. Effect of mirtazapine versus selective serotonin reuptake inhibitors on benzodiazepine use in patients with major depressive disorder: a pragmatic, multicenter, open-label, randomized, active-controlled, 24-week trial. *Ann Gen Psychiatry* 2016; 15: 27.
- 19.** Alberti S, Chiesa A, Andrisano C, Serretti A. Insomnia and somnolence associated with second-generation antidepressants during the treatment of major depression: a meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol* 2015; 35(3): 296–303.
- 20.** Aslan S, Isik E, Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. *Sleep* 2002; 25(6): 677–679.
- 21.** Dolder CR, Nelson MH, Iler CA. The effects of mirtazapine on sleep in patients with major depressive disorder. *Ann Clin Psychiatry* 2012; 24(3): 215–224.
- 22.** Montejo AL, Llorca G, Izquierdo JA, Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 Suppl 3: 10–21.
- 23.** Reichenpfer U, Gartlehner G, Morgan LC, Greenblatt A, Nussbaumer B, Hansen RA, Van Noord M, Lux L, Gaynes BN. Sexual dysfunction associated with second-generation antidepressants in patients with major depressive disorder: results from a systematic review with network meta-analysis. *Drug Saf* 2014; 37(1): 19–31.

Článok je prevzatý z
Psychiatr. praxi 2017; 18(2): 64–68

MUDr. Sylva Racková, Ph.D.

Psychiatrie, s.r.o.

Alej svobody 29, Plzeň, 323 00

rackova.sylva@gmail.com
