

MIRTAZAPIN U LIJEČENJU DEPRESIVNIH PACIJENATA

Vukadinović Sanja¹
Stojaković B. Milan^{1,2}
Banjac Nada³

1. Klinika za psihijatriju Kliničkog centra Banja Luka
2. Medicinski fakultet u Banjoj Luci, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina
3. JZU Dom zdravlja Banja Luka

Originalni naučni rad

Sažetak:

UVOD: Depresija u psihijatriji pokriva veliko područje mentalne patologije i predstavlja jedan od najsloženijih medicinskih problema savremene medicine, utiče na zdravlje pojedinca, ali i probleme društva u cjelini. Mirtazapin je atipični antidepresiv sa alfa-2 adrenergičkim antagonizmom i blokirajućim djelovanjem na serotonin 5-HT₂ i 5-HT₃ receptore, tako da ima minimalno neželjeno djelovanje.

CILJ: U grupi pacijenata sa dijagnostikovanom depresijom ispitivano je djelovanje mirtazapina i pojavljivanje neželjenih efekata.

METODE: Mirtazapin je primjenjivan 8 sedmica kod 22 pacijenta (12 žena i 10 muškaraca), u dnevnom dozama od 15 do 45 mg. Nivo depresivnosti je mjereno Hamilton skalom za procjenu depresije (Hamilton Depression Rating Scale, HAMD). Pacijenti koji su testirani ovom skalom bili su sa rekurentnim depresivnim poremećajem, bipolarnim afektivnim poremećajem i organskim afektivnim poremećajem. Na početku liječenja minimalni zbir bio je 17 prema HAMD-21 (Hamiltonova skala za procjenu depresivnosti sa 21 stavkom) i ocjena veća od 2 na stavci 1 HAMD-21. Djelovanje mirtazapina je praćeno sedmično pomoću HAMD-21.

REZULTATI: Manji zbir HAMD-21 uočen je već nakon prve sedmice liječenja i taj pad je nastavljen, da bi nakon 6 sedmica liječenja individualni HAMD-21 zbir bio između 8 i 14. Nakon 8 sedmica liječenja individualni zbir HAMD-21 je bio između 5 i 11 i kod većine ispitanika 50% manji od onog na početku. Samo kod jednog ispitanika primjećena je pospanost, a kod druga 2 porast tjelesne mase.

ZAKLJUČAK: Mirtazapin u liječenju ispitivanih dijagnostičkih kategorija depresije, bez obzira na starost pacijenata ili postojanje komorbiditeta potvrđuje visoku efikasnost već poslije nedelju dana liječenja, što ga po uspješnosti izdvaja iz grupe do sada poznatih antidepresiva. Pacijenti ga podnose dobro, ima brzo terapijsko djelovanje, nema izražene interakcije sa drugim psihofarmacima, a neželjeni efekti blažeg intenziteta javljaju se kod malog broja pacijenata. Iskustva sa mirtazapinom ukazuju da je to siguran lijek brzog djelovanja, koji se dobro podnosi.

Ključne riječi: Mirtazapin, Depresija.

UVOD

Selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonona (Selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) i reverzibilni selektivni inhibitori monoamin oksidaze (MAO), kao predstavnici nove generacije antidepresiva svoje dejstvo usmjeravaju na jedan od neurotransmiterskih sistema u mozgu, postižući bolju selektivnost, rjeđe se javljaju neželjena djelovanja i interakcije sa drugim lijekovima (1,2).

Mirtazapin je snažan antagonist centralnih alfa-2 adrenergičkih auto i heteroreceptora i

antagonist serotonergičkih 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora. To je noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA). Pokazuje minimum neželjenih dejstava, jer ima nizak afinitet za muskarinske, holinergičke i dopaminergičke receptore, a afinitet za H₁ histaminske receptore dovodi do sedacije, što se uz više doze lijeka djelimično neutrališe, jer dolazi do povišenja noradrenergične transmisije. Preporučuje se da početna doza bude 15 mg, a efektivna doza se kreće između 15 i 45 mg dnevno, u jednoj večernjoj dozi (3,4).

Kod pacijenata sa oboljenjima jetre i bubrega, kao i kod starijih osoba izlučivanje lijeka je usporeno, te se preporučuje smanjena doza. Najčešći neželjeni efekti terapijom mirtazapinom su: inicijalna sedacija, iritacija, bolni i ukočeni mišići. Mirtazapin je efikasan antidepresiv za mnoge pacijente sa seksualnom disfunkcijom uzrokovanom SSRI (5,6,7).

Primjena mirtazapina u toku liječenja depresivnih pacijenata dovodi do uspješnijeg i bržeg terapijskog djelovanja na udruženu simptomatologiju različitih kategorija depresivnog poremećaja, utičući na kvalitet života pacijenta i socioekonomsku dobit društva u cjelini (8,9).

Statističke analize pokazuju da svuda u svijetu postoji svijest o ogromnom značaju depresije kao oboljenja koje bitno utiču na ukupno zdravlje i funkcionalnost populacije. Zastupljenost različitih oblika depresije je velika, a količina izgubljenog i oduzetog vremena od profesionalnih i porodičnih aktivnosti je ogromna. Depresija se sve češće posmatra kao hronična bolest s obzirom na to da više od 60% osoba koje su imale prvu depresivnu epizodu ima i naredne depresivne epizode-rekurentni depresivni poremećaj. Rizik rekurencije raste na 70% nakon druge depresivne epizode, a na 90% nakon treće depresivne epizode. Prevalencija depresije u opštoj populaciji procjenjuje se na 2% do 4% (Epidemiologic Catchment Area study), dok godišnja prevalencija iznosi 6,6%. Životna prevalencija procjenjuje se na 16,2%, i to 7-12% za muškarce i 20-25% za žene (10-12).

Predstavnici nove generacije antidepresiva, inhibitori ponovnog preuzimanja serotonona (SSRI) i reverzibilni selektivni inhibitori MAO, svoje dejstvo usmjeravaju na jedan od neurotransmiterskih sistema u mozgu, postižući bolju selektivnost djelovanja, manju pojavu neželjenih dejstava i manje javljanje interakcija sa drugim medikamentima. Konvencionalne meta-analize su pokazale rezultate efikasnosti antidepresiva druge generacije. Dr. Cipriani je sa svojim timom načinila multiplu meta-analizu koja upoređuje, te procjenjuje

efikasnost 12 antidepresiva nove generacije prema velikoj depresivnoj epizodi. Načinjen je sistematski pregled 117 randomiziranih kliničkih studija (25 928 ispitanika) od 1991. do 2007.g., koji je uspoređivao slijedeće antidepresive u terapijskoj dozi za akutno liječenje unipolarne velike depresivne epizode kod odraslih: bupropion, citalopram, duloksetin, escitalopram, fluoksetin, fluvoksamin, milnacipram, mirtazapin, paroksetin, reboksetin, sertralin i venlafaksin. Glavni ishodi djelotvornosti su bili omjer pacijenata koji je odgovorio ili odustao od aplicirane terapije. Mirtazapin je bio značajno više djelotvoran u odnosu na duloksetin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin i reboksetin.

Mirtazapin je snažni antagonist centralnih 2 alfa-adrenergičkih auto i heteroreceptora i antagonist serotonergičkih 5-HT₂ i 5-HT₃ receptora. To je noradrenergički i specifični serotonergički antidepresiv (NaSSA). Pokazuje minimum neželjenih dejstava jer ima nizak afinitet za muskarinske, holinergičke i dopaminergičke receptore, a afinitet za H₁ histaminske receptore dovodi do sedacije, što se uz više doze lijeka djelimično neutrališe, jer dolazi do povišenja noradrenergične transmisije. Preporučuje se da početna doza bude 15mg, a efektivna doza se kreće između 15 i 45mg dnevno, u jednoj večernjoj dozi (11-15).

CILJ RADA bio je da se ispita efikasnost lijeka te neželjene reakcije u liječenju depresivnih poremećaja mirtazapinom.

METODOLOGIJA

U Klinici za psihijatriju Kliničkog centra u Banjoj Luci, na Odjeljenju za specijalne psihijatrijske djelatnosti, ispitivana su antidepresivna svojstva i neželjena dejstva mirtazapina u grupi od 22 pacijenta sa klinički dijagnostikovanim depresivnim poremećajem. Ispitivano je 12 žena i 10 muškaraca, starosti od 25 do 65 godina, liječenih u periodu od 2006. do 2007. godine.

Nivo depresivnosti je mjeren Hamilton-21 skalom za procjenu depresije (engl.,

Hamilton Depression Rating Scale, HAMD) sa 21 stavkom. Ispitivani pacijenti su prema zbiru HAMD-21 skale i Međunarodnoj klasifikaciji bolesti razvrstani u dijagnostičke kategorije: povratni depresivni poremećaji (F33) prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, bipolarni afektivni poremećaj (F31) i organski afektivni poremećaji (F06). Osnovni kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju je bio minimalni zbir od 17 prema HAMD-21skali i ocjenom većom od 2 na stavci 1 (depresivno raspoloženje). Depresivnost je

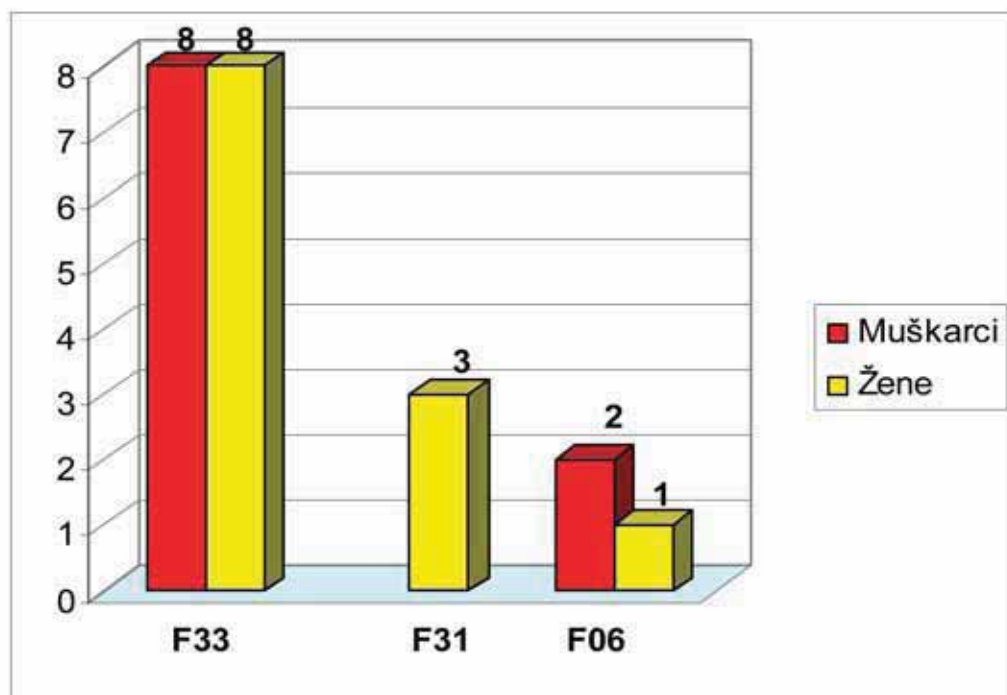
procjenjivana pomoću HAMD-21 skale na početku liječenja i poslije svake nedelje liječenja (osam nedjelja), tj. na kraju liječenja (za obradu je korišten SPSS-10 statistički program).

Mirtazapin je primjenjivan 8 sedmica kod 22 pacijenta, bez ograničavanja drugih lijekova u terapiji. Mirtazapin je doziran od 15 do 45 mg dnevno, najčešće u dnevnoj dozi od 30 mg, jednom uveče.

Najveći broj pacijenata imao je rekurentne depresivne poremećaje (F33).

REZULTATI

Grafikon 1. Broj pojedinih depresivnih poremećaja prema polu u ispitivanoj grupi

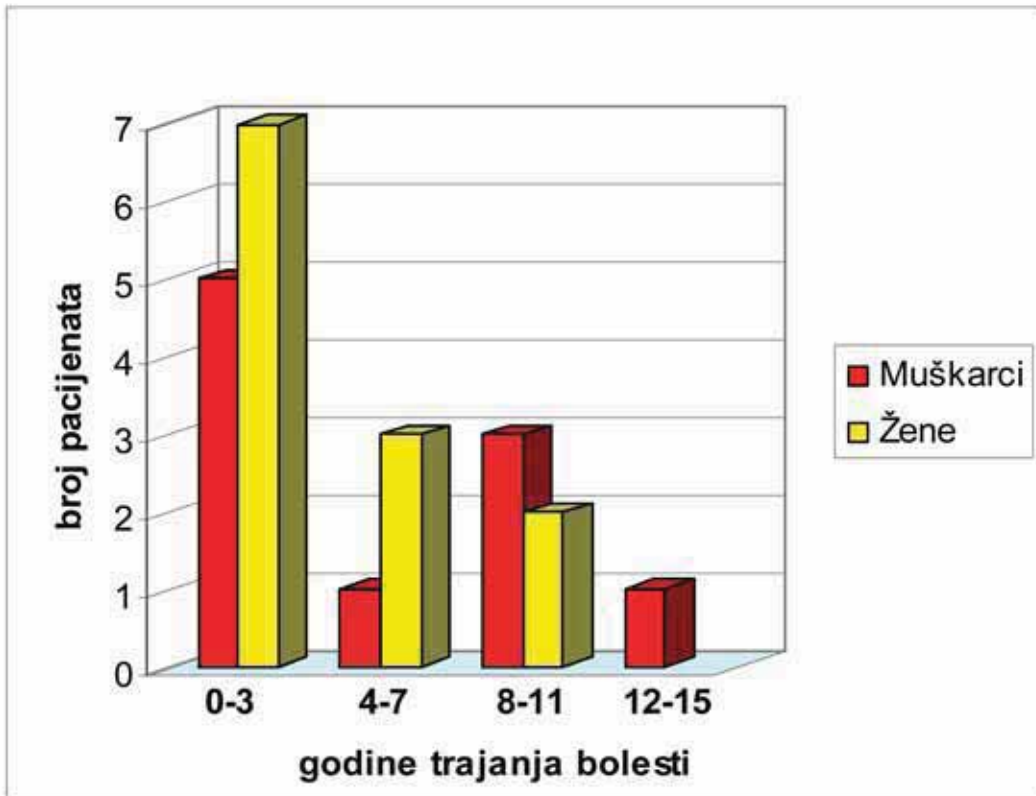


Kod 54,54% (N=12) pacijenata muškog i ženskog pola, bolest je trajala od 0-3 godine, što je imalo povoljan uticaj na tok liječenja.

Našli smo da je Mirtazapin efikasan antidepresiv za mnoge pacijente sa SSRI-

ma indukovanom seksualnom disfunkcijom, kao i kod ispitanika sa komorbiditetnim Posttraumatskim stresnim poremećajem.

Grafikon 2. Distribucija po godinama trajanja bolesti i polu



Svi pacijenti su dobijali aditivnu psihofarmakološku terapiju, i to anksiolitike 14 pacijenata (63,63%), stabilizatore raspoloženja 4 pacijenata (18,18%),

neuroleptike 2 pacijenata (9,09%) i hipnotike 2 pacijenta (9,09%). Od svih pratećih psihofarmakoloških medikamenata dominiraju anksiolitici (63,63%).

Grafikon 3. Prateća psihofarmakološka terapija



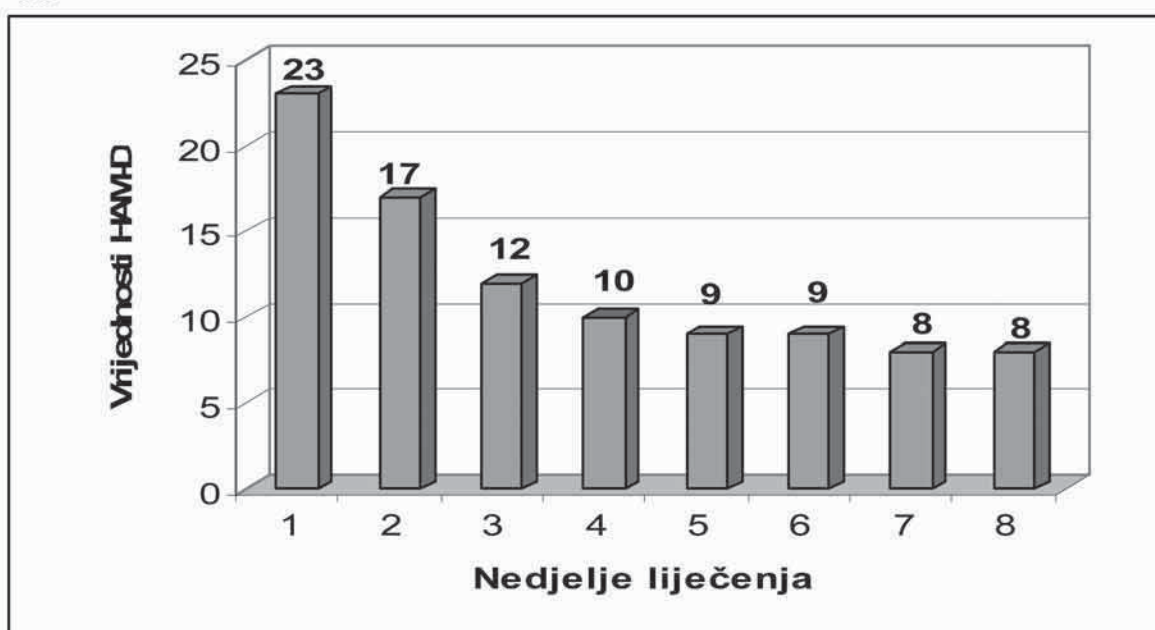
Izraziti individualni pad skora na HAMD-21 uočen je već nakon prve nedjelje liječenja, što ukazuje na brzo ispoljavanje terapijskog dejstva lijeka (Grafikon 4. $p < 0.05$ SPSS-10).

Nakon 6 sedmica tretmana, individualni HAMD-21 skor bio je između 8 i 14 (a prosječan 9). Ni jedan ispitanik nije odustao od tretmana, niti prekinuo tretman.

Nakon 8 sedmica tretmana, individualni HAMD-21 skor bio je kod većine ispitanika 50% manji od onoga na početku. Uočeno je značajno smanjivanje depresivnosti od početka do kraja opserviranog tretmana u svim dijagnostičkim grupama pacijenata, a najviše u grupi rekurentni depresivni poremećaj.

Grafikon 4. Redukcija depresivnosti tokom liječenja (prosječna vrijednost HAMD)

$p < 0.05$



Neželjeno djelovanje je primjećeno kod 3 ispitanika (pospanost kod jednog i porast tjelesne mase kod dva ispitanika). Simptomi seksualne disfunkcije nisu se pojavili ni kod jednog ispitanika.

DISKUSIJA

Novi antidepressivi različitih farmakoloških karakteristika, sa većom specifičnošću antidepressivnog djelovanja, bržim početkom i uz manje neželjenih efekata predstavljeni su posljednjih nekoliko godina, u koje između ostalih spada i mirtazapin.

Brojne studije istražuju kvalitet farmakoterapije depresivnih osoba te praćenje procesa liječenja kao i neželjene efekte lijekova (NRL). Među njima

posebno se ispituju i seksualne disfunkcionalnosti kao jedan od segmenata NRL (1,2,7,8). U Klinici za psihijatriju, Kliničkog centra u Banjoj Luci, na odjeljenju za specijalne psihijatrijske djelatnosti sprovedeno je istraživanje antidepressivnog svojstva kod depresivnih pacijenata koji uzimaju mirtazapin te ispitivana eventualna javljanja neželjenih efekata u toku liječenju. Naša iskustva govore da primjena mirtazapina u toku liječenja depresivnih pacijenata dovodi do efikasnijeg i bržeg terapijskog djelovanja na udruženu simptomatologiju različitih dijagnostičkih kategorija depresivnog poremećaja, utičući time i na poboljšanje kvaliteta života pacijenta.

Zbog neželjenih efekata koji se javljaju nakon upotrebe antidepresiva, javlja se otpor prema dugotrajnom liječenju efikasnim dozama lijeka i onemogućena je procjena poboljšanja afektivne dimenzije poremećaja, na šta dodatno utiče i subjektivni doživljaj pacijenta.

Depresija pogoršava tok somatskih oboljenja te negativno utiče na stopu morbiditeta i mortaliteta tih bolesti, značajno smanjuje kvalitet života, ometa socijalne komunikacije, smanjuje radnu produktivnost ili trajno oštećuje radne sposobnosti. Kroz više kontrolisanih kliničkih studija do sada dokazana je efikasnost mirtazapina u liječenju depresije, te ublažavanju depresivnog raspoloženja, poboljšanju anksioznosti, somatizacionih poremećaja i poremećaja spavanja (3,6,11,12). Naša studija pokazuje kod ispitanika izraziti pad skora na HAMD-21 već nakon prve sedmice tretmana. Taj trend je nastavljen, dok je nakon 6 sedmica tretmana individualni HAMD-21 skor kod ispitanika bio između 8 i 14, te se taj trend nastavio i nakon 8 sedmica tretmana i bio je između 5 i 11. Nakon 8 sedmica tretmana, individualni HAMD-21 skor bio je kod većine ispitanika 50% manji od onoga na početku. Dobijeni rezultati u našem istraživanju su u saglasnosti sa radovima koji su ispitivali efikasnost mirtazapina (6,9,12).

Rezultat predstavlja poboljšanje, tj. redukciju depresivnih simptoma, koje je statistički signifikantno ($P < 0.05$ SPSS-10), te je evidentan visok terapijski efekat za sve dijagnostičke kategorije koje su ispitivane, nakon 8 sedmica, a najviše za rekurentni depresivni poremećaj, koji je bio i najviše zastupljen kod pacijenata uključenih u istraživanje.

Najčešći neželjeni efekti terapijom mirtazapinom su: inicijalna sedacija, iritacija, bolni i ukočeni mišići. Ispoljavanja neželjenih efekata mirtazapina je rijetko notirano i to u formi povećanja tjelesne težine, te pospanosti, što je takođe u saglasnosti sa ranijim ispitivanjima (1,8,9,10).

Takođe smo potvrdili da je Mirtazapin efikasan antidepresiv za mnoge pacijente sa SSRI-ma indukovanom seksualnom disfunkcijom, kao i kod ispitanika sa komorbiditetnim PTSP-em (2,4).

Na osnovu sveukupnih rezultata zaključujemo da je mirtazapin efikasan lijek u liječenju depresivnih pacijenata (što su pokazali rezultati Hamilton skale značajnim smanjenjem skora nakon 6 i 8 sedmica). Tokom tretmana nisu zabilježeni neželjeni efekti u smislu seksualnih disfunkcija niti kod jednog od naših pacijenata što je nađeno i u ranijim istraživanjima (1,2,4,8).

ZAKLJUČAK

Mirtazapin u liječenju ispitivanih dijagnostičkih kategorija depresije, bez obzira na starost pacijenata ili postojanje komorbiditeta potvrđuje visoku efikasnost već poslije nedelju dana liječenja, što ga po uspješnosti izdvaja iz grupe do sada poznatih antidepresiva. Pacijenti ga podnose dobro, ima brzo terapijsko djelovanje, nema izražene interakcije sa drugim psihofarmacima, a neželjeni efekti blažeg intenziteta javljaju se kod malog broja pacijenata. Iskustva sa mirtazapinom ukazuju da je to siguran lijek brzog djelovanja, koji se dobro podnosi.

LITERATURA

1. Stojakovic, M., at all, Mirtazapine and sexual activity in depressed outpatients, *Engrami*, 2003, vol. 25, iss. 1–2, pp. 69–76.
2. Stojakovic, M., Vukadinovic, S., Pandzic, V., Mirtazapine and sexual dysfunction in depressed outpatients with PTSD, *European psychiatry*, Vol 23 – N°1002 – avril 2008, pages 207–208.
3. Koutouvidis, N., Pratikakis, M., Fotiadou, A., The use of mirtazapine in a group of 11 patients following poor compliance to selective serotonin reuptake inhibitor treatment due to sexual dysfunction. *Int Clin Psychopharmacol* 1999 Jul, 14 (4), 253 – 5 .

4. Stojakovic, M., at all, Depression in war-related post traumatic stress disorder and the enduring personality change after catastrophic experience (F62.0) a 15-year follow-up, P03-271 European Psychiatry Volume 24, Supplement 1, 2009, Page S1270 17th EPA Congress - Lisbon, Portugal, January 2009, doi:10.1016/S0924-9338(09)71503-2
5. Boyarsky, BK, Haque, W., Rouleau, MR., Hirschfeld, RM., Sexual functioning in depressed outpatients taking mirtazapine, *Depress Anxiety* 1999, 9 (4), 175 – 9 .
6. Fawcett, J., Barkin, RL., Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* 1998 Dec, 51 (3), 267 – 85 .
7. Gelenberg, AJ., at all, mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J clin Psychiatry* 2000 sep, 61 (9) : 681 .
8. Stojakovic, M., Stojakovic, B., Vukadinovic, S., Pandzic, V., Sexual function in depressed outpatients with enduring personality change (F62.0) taking mirtazapine, *European Neuropsychopharmacology, The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* Volume 19, Supplement 3, Page S364
9. Piazza, LA., Markowitz, JC., Kocsis, JH., Leon, AC., Portera, L., Miller, NL., Adler, D., Sexual functioning in chronically depressed patients treated with SSRI antidepressants, a pilot study. *Am psychiatry* 1997 Dec, 154 (12), 1757 – 9 .
10. Rotschild, AJ., Sexual side effects of antidepressants *J Clin Psychiatry* 2000, 61 Suppl 11, 28 – 36 .
11. Sidney, H., Kennedy, Robert, G., Cooke, Recent Advances in the Treatment of depression, Canadian Psychiatric Association, Aug 2000.
12. Special Report From the Canadian Psychiatric association Meeting, Review of Research Finds Mirtazapine Effective and Fast-Acting in Treating Sleepless, Anxious Depression. The Brown University Psychopharmacology Update 13 (12), 1, 7-8, 2002. ©2002 Manis Communications Group, Inc.
13. Timotijević, I., Paunović, V., Instrumenti kliničke procjene u psihijatriji, naučna knjiga, Beograd, 1992.
14. Wheatley, DP., van Moffaert M, Timmerman L, Kremer, CME., and the Mirtazapine - Fluoxetine Study Group Mirtazapine, Efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive.
15. Yeung, A., at all., Use of the Chinese version of the Beck Depression Inventory for screening depression in primary care. *J. Nerv. Ment. Dis.* 190, 94-99. 2002g.

MIRTAZAPINE IN TREATMENT DEPRESSED OUTPATIENTS

Vukadinović Sanja¹
Stojaković B. Milan^{1 2}
Banjac Nada³

1. Psychiatric clinic Clinical Centre of Banja Luka
2. Banja Luka, School of Medicine, (RS), BiH,
3. Health centre, Banja Luka

original scientific paper

Abstract

INTRODUCTION: Depression in psychiatry covers a vast area of mental pathology and presents one of the most complex problems in contemporary medicine. Depression affects health of an individual as well as the problems of the society as a whole. Mirtazapin is a non-typical antidepressant with alpha-2 adrenergic antagonism and the blockade of serotonin 5-HT₂ and 5-HT₃ receptors, and therefore has the least side effects. **AIM:** In the group of patients diagnosed with depression, the activity of mirtazapin and its side effects were examined. **METHODS:** Mirtazapin was taken by 22 patients (12 women and 10 men) for 8 weeks in daily dosages between 15 and 45 mg. The Hamilton Depression Rating Scale-HAMD was used to rate the level of depression. According to this scale, the patients were included groups with recurring depressive disorder, bipolar affective disorder and organic affective disorder.

RESULTS: At the beginning of treatment, the minimum sum was 17 according to the HAMD-21 (Hamilton Depression Rating Scale with 21 questions), and the mark was bigger than 2 on question 1 HAMD-21. The Mirtazapin effects were followed up on a weekly basis with the HAMD-21. The lesser sum of HAMD-21 was noticeable only after the first week of treatment and its decrease continued. However, after a six-week-treatment, the individual HAMD-21 sum was between 8 and 14. After an eight-week-treatment, the individual HAMD-21 sum was between 5 and 11, and in the majority of examinees it was 50% lower from the beginning one. Drowsiness was noticeable in only 1 examinee, and in the other 2, the weight increase was evident. **CONCLUSIONS:** When treating all diagnostic categories of depression, regardless of the patient's age or presence of comorbidity, Mirtazapin has proved to be efficient only after a one-week treatment, therefore making it more successful than the other antidepressants used so far.

Patients endure it well, it has a fast therapeutic activity, does not have strongly manifested interaction with other psychopharmatics, and low-intensity side effects might appear in few patients. Experiences with Mirtazapin show that it is a safe medicine of fast activity that is well endured.

Key words: Mirtazapin, Depression

Adresa za korespodenciju:
Vukadinović dr Sanja,
Stepe Stepanovića 175, 78000 Banjaluka, Bosna i Hercegovina.
mob:+38765545041, sanjavuk@teol.net