

T O L V O N®
ranije
MIANSAN
(M i a n s e r i n)
(Vodić za svakodnevnu upotrebu)

Prof. dr sci med Marko Munjiza, neuropsihijatar,
Redovni profesor psihijatrije Medicinskog fakulteta
Univerziteta u Beogradu i
Šef Odseka za psihoze Dnevne bolnice za odrasle
Instituta za mentalno zdravlje, Beograd, Palmotićeve 37

B e o g r a d, 2 0 0 6.

SADRŽAJ

1. U V O D.....	...str. 1
2. Hemijska struktura.....	str. 2
3. Mehanizam dejstva.....	str. 3
4. Farmakokinetika.....	str. 9
- Absorpcija	
- Distribucija	
- Metabolizam	
- Izlučivanje	
- Raspodelna ravnoteža	
- Jedna ili više doza	
- Sumarni prikaz farmakokinetike	
5. Indikacije.....	str.
- <i>Afektivni depresivni poremećaji</i>	
- <i>Veće doze u tretmanu depresivnog poremećaja</i>	
- <i>TOLVON u tretmanu opsesivno kompulsivnog poremećaja</i>	
- <i>TOLVON u profilaksi i tretman megrenoznih napada</i>	
- <i>TOLVON u tretmanu shizofrenije</i>	
- <i>TOLVON u tretmanu hroničnog bola</i>	
- <i>TOLVON u tretman delirijuma i/ili akutnog konfuznog stanja</i>	
6. <i>TOLVON u tretmanu bolesnika starijeg životnog doba.....</i>	<i>str.</i>
7. Neželjeni efekti TOLVONA.....	str.
8. Toksičnost TOLVONA.....	str
9. Stanja gde se preporučuje oprezno doziranje.....	str
10 Interakcije TOLVONA sa drugim lekovima.....	str
11. Kontraindikacije za primenu TOLVONA.....	str
12. Literatura.....	str

I U V O D

Depresija je, po mnogima, bolest savremenog društva. Procenjuje se da se učestalost depresije kreće od 5 do 15% u ukupnoj populaciji. U jednom trenutku u svetu od depresije boluje oko 400 miliona ljudi. U Evropi od 850 miliona ljudi od depresije pati oko 4 miliona osoba. Kada je u pitanju pokazatelj opeterećenja bolešću (godineinvaliditeta i prevremena smrt) depresija se nalazi po rangu na 5 mestu).Ovaj poremećaj može da se javi u svim životnim periodima, ali je najizraženija kod adolescenata, osoba u srenjem životnom dobu i kod starije populacije. U kliničkoj praksi mogu da se jave različiti oblici depresije kako po težini, tako i po etiologiji: primarne i sekundarne i simptomatske depresije. Depresija i dalje predstavlja složen terapijski problem.

Ove godine navršava se 31 godina od uvođenja **mianserin hidrohlorid TOLVON®** u kliničku praksu. Tokom poslednje tri decenije MINASERIN je stekao reputaciju pouzdanog i referentnog antidepresiva.Zahvaljujući svojoj strukturi, koja ga je udaljila od svih poznatih antidepresiva, TOLVON® (Mianserin) je pokazao više bitnih prednosti u odnosu na ostale antidepresive. U njih spadaju pre svega osustvo antiholinergičkih efekata kao i značajno manja kardiotoksičnost u odnosu na klasične pa i neke antidepresive novije generacije. Posebno je značajna prednost TOLVONA® je njegovoj velikoj terapijskoj širini i velika sigurnost prilikom predoziranja. Značajno je,takodje,i njegovo anksiolitičko i sedativno dejstvo. Ove farmakološko-kliničke osobine mianserina rezultirale su njegovu primenu u velikom broju zemalja u celom svetu na svih šest kontinenata.Mianserin hidrohlorid je antidepresivni lek TOLVON ® koji pripada grupi tetracikličnih antidepresiva. Nova molekula minaserina otkrivena je 1966. godine u Francuskoj u laboratorijama Organona i intenzivnija istraživanja datiraju iz ranih 70-tih godina (44). Klinička primena leka datira od 1974.godine i u međuvremenu je registrovan u 77 zemalja u svetu sa veoma strogom legislativom uključujući SAD,Japan i sve zemlje Evropske unije i našu zemlju. *Hemijski to je 1,2,3,4,10,14b-heksahidro-2-metildibenzo(c,f) pirazino(1,2-a)azepin monohidrohlorid.* Molekularna formula mu je $C_{18}H_{20}N_2$, a molekularna težina 264,37. Mianserin ne poseduje lateralni lanac, koji je karakterističan za klasične triciklične antidepresive. Ovom lancu se pripisuje snažno antiholinergičko svojstvo ove grupe antidepresivnih lekova. Zahvaljujući tome minaserin je lišen navedenih antiholinergičnih dejstava i spada u grupu tetracikličnih preparata (79,61,33,69). Ovaj lek ne ispoljava antirezerpinski efekat, niti stimuliše dopaminergični sistem. Suprotno ovom minaserin raspolaže centralnim antihistaminskim i antiserotoninskim dejstvom. Većina autora (*Jakulić S i sar, 1995, Milovanović D i Milovanović S i sar. 2005 i dr*) smatraju da se terapijsko dejstvo mianserina ispoljavaju kroz α_2 -adrenoreceptor utičući tako na noradrenalin i dovodeći do inhibicije njegovog preuzimanja, zatim na serotoninske receptore i to:5HT_{2a}, 5-HT_{2c} i 5HT₃. Inicijalna sedacija može biti posledica delovanja na histaminski H₁ receptor. *Schmidt i Peroutka (1989,citat prema Milovanović D.,Milovanović S i sar, 2005)* opisuju mianserin kao antagonistu tri podklase serotoninskih receptora 5HT_{1,2,3}, (*Pinder 1991* opisuje mianserin kao najpotentniji 5HT₃ antagonist među antidepresivima Sigurno je da da ne deluje na reuptake mehanizam ni kao MAO inhibitor. Kao farmakološki profil antidepresiva mianserin je jedinstven, razlikuje se od klasičnih tricikličnih antidepresiva i drugih antidepresivnih supstanci (37). Time se odlikuje posebnim mehanizmom dejstva: **1. Povećava turn-over noradrenalina u srednjem mozgu;** **2. Raspolaže blokirajućim dejstvom na presinaptičke alfa-receptore;** **3. Ne menja rekaptazu noradrenalina ni serotonina na ovom nivou (Milovanović D. , Milovanović S. i sar) 2005, Sthal SM 1997).**Osustvo adrenergičkih i antiholinergičkih efekata mianserina na periferiji dovodi do smanjenja nuspojava. Klinički profil mianserina karakteriše pet kriterijuma: *1. Antidepresivna aktivnost potvrđena je brojnim kliničkim ispitivanjima;* *2. Anksiolitički efekat jednak je benzodiazepinima;* *3. Ima povoljan uticaj na spavanje;* *4. Sigurnost upotrebe, jer nema značajnijih kardiotoksičnih efekata, a letalna doza veoma je visoka. Mianserin se smatra pouzdanim antidepresivom sa sedativno-anksiolitičkim profilom delovanja. Mianserin ima retke i neznatne nuspojave, odnosno neželjena dejstva. Pik koncentracije u plazmi se postiže 2 do 3 sata nakon peroralnog unosa. Poluživot, tj. poluvreme eliminiacije (t ½) u plazmi iznosi od 21 do 61 čas. Glavni metaboliti mianserina su: desmetil mianserin i 8 hidroksimianserin (3, 4, 9, 17, 22, 33, 41, 57).*

Indikaciono područje za kliničku primenu mianserina predstavlja depresije u svim svojim oblicima. To praktično znači da se ovaj lek može primenjivati kod endogenih i reaktivnih psihotičnih i nepsihotičnih depresija.

Sa istim uspehom može se davati kod involutivne melahholije, odnosno unipolarne kasne psihotične depresije. Posebno treba istaći činjenicu da minaserin pokazuje veoma dobar efekat kod agitiranih depresija, odnosno depresija sa panikom zbog njegovog sedativnog efekta (6,60,61,70). Postoji pogodnost da se može davati kod obolelih od epilepsije, što se strogo zabranjuje kod tricikličnih antidepresiva pošto oni smanjuju konvulzivni prag. Takođe, je korisno naglasiti da se minaserin može davati pre svih drugih antidepresiva kod depresivnih pacijenata sa glaukomom, kod srčanih bolesnika i starijih sa somatskim bolestima, odnosno lošim opštim zdravstvenim stanjem u toku različitih depresivnih ispoljavanja (7,11, 12,19). Kada je u pitanju doziranje mianserina TOLVON-a® treba istaći da je u principu doziranje individualno i obično se počinje sa dozom od 30 mg i nešto redje 15 mg prvog dana uz postepeno povećavanje doze do 60 mg i redje do 90 mg/dan. Maksimalne doze su 90mg/dan. U novijoj literaturi preporučuju se doze od 90 pa čak i do 150 mg/dan (Jakulić S i sar.,1995). Najprikladnije je ordiniranje leka jednokratno u večernjim časovima (35,50,76). Apsolutne kontraindikacije nisu poznate, ali se ne preporučuje davanje deci i trudnicama. Kod starijih adolescenata lek se već duže vremena primenjuje u odgovarajućim dozama. Neželjena dejstva se veoma retko opisuju i uglavnom se odnose na: suvoću usta, somnolenciju i opstipaciju. U nekim slučajevima se mogu ispoljiti i glavobolja, tremor, vrtoglavica, salivacija, mučnina i umeren porast krvnog pritiska. Kod pacijenata sa nestabilizovanim dijabetesom potrebna je redovna kontrola glikemije (25,32,33,45,60).

II HEMIJSKA STRUKTURA

Generički naziv:

Hemijska struktura:

Molekulska formula:

Strukturna formula:

Fizičke osobine:

MIANSERIN HIDROHLORID 1,2,3,5,10,14b-heksahidro-2-metildibenzo(c,f) pirazino (1,2-a)azepin monohidrohlorid
 $C_{18}H_{20}N_2HCL$

MIANSERIN HIDROHLORID je tetraciklično jedinjenje. Bela (ili krem bela) k r i s t a l n a, puderu slična supstanca, bez mirisa. Rastvara se u hloroformu, metanolu, vodi i etanolu dok je nerastvorljiv u acetonu ili benzene.

III FARMAKOKINETIKA

Farmakokinetičke osobine mianserina ispitivane su na više vrsta eksperimentalnih životinja i na ljudima - zdravim dobrovoljcima (9,15,17,21,27, 41,55,75).

3.1. Absporcija

Mianserin se brzo resorbuje nakon peroralne primene. Kod primene film tableta od 60mg maksimalna koncentracija u krvi (tzv. pik koncentracija) se postiže unutar 3 sata. Nakon ingestije jedne tablete od 30 mg i iznosi 53 do 138 ng/ml kod zdravih ispitanika (Magurie, Nroman, Burows et al.1982), odnosno 50 do 167 ng/ml kod depresivnih pacijenata. Procenjuje se da se najmanje 70% od ordinirane doze mianserina absorbuje iz gastrointestinalnog trakta. Hrana može da uspori resorpciju, ali ne utiče na ukupan obim resorpcije (79,44,17,18).

3.2 Distribucija

Mianserin se brzo distribuira unutar kompletnog ljudskog organizma. Poluvreme eliminacije ($t_{1/2}$) iznosi 2,5 časova (Timmer, Pourbaix, Desager et al,1986). *In vitro* studije su pokazale da se oko 90% do 95% mianserina vezuje za proteine plazme (17, 22, 75).

3.3. Metabolizam

Mianserin se veoma snažno metabolizuje tako da se u urinu nalazi veoma mala količina nemetabolisanog leka i to oko 4%. Najveća količina leka biotransformiše se u jetri, gde su glavne metaboličke reakcije: oksidacija i

demetilacija za kojim sledi gonjugacija. Glavna reakcija konjugacije je dismetilacija i izlučuje se u obliku metabolita. Glavni metaboliti mianserina su 8hidroksi minaserin i 8 hidroksidizmetil minaserin. Ovi metaboliti različito afektuju različite neurotransmitterske sisteme što različito doprinosi kliničkom dejstvu minaserina. Ova dva metabolita minaserina se ekstrahuju kao glukuronidi u urinu i kao aglikoni u fecesu (Jakulić S i sar.,1995). Treći metabolit mianserina minaserin N- oksid veoma malo doprinosi farmakološkom dejstvu minaserina. Ovaj metabolit je otkriven samo u urinu, a takodje i sam minaserin je dokazan u formi minaserin glukuronida u urinu. Ipak glavni metabolit minaserina u plazmi je desmetil metabolit. Eksperimenti na životinjama su pokazali da navedeni metaboliti imaju uglavnom sličnu ali, ali znatno slabiju farmakološku aktivnost u odnosu na minaserin sem delimično minaserin N-oksida. U celini svi metaboliti minaserina imaju veoma malu farmakološku aktivnost (75,55,33,9,22).

3.4. Raspodela ravnoteže

Totalni volumen distribucije minaserina je 240 l/kg. Metabolički klirens leka iznosi 0,85 do 0,21L/sat/kg. Lek se veoma slabo ostranjuje hemodijalizom pa nije potrebno menjati dozu leka kod pacijenata na hemodijalizi i hemoperfuziji.

Na osnovu poluvremena eliminacije lako je izračunati da se raspodelna ravnoteža (steady state) minaserina postiže za približno 6 dana. Kada se raspodelna ravnoteža jednog dostigne, plazma nivoi ostaju relativno stabilni tokom dugotrajnog tretmana. Volumen distribucije minaserina je 6-7 l/kg. Za minaserin je karakteristično da ima snažan efekat prvog prolaska kroz jetru i bioraspoloživost se kreće oko 20% (20± 3%) U prvom prolasku kroz jetru i u sistemskom klirensu najviše učestvuje CYP3A4. U mikrozomalnom sistemu jetre minaserin kao što je već navedeno transmetiliše u tri farmakološki manje aktivna metabolita. Poznato je da mianserin ne dovodi do indukcije ili inhibicije mikrozomalnih enzima jetre. Kliničkim studijama nije u potpunosti potvrđeno da postoji korelacija između terapijskog efekta i koncentracije leka (22, 75, 9, 80).

3.5. Eliminacija

Mianserin i njegovi metaboliti se pouzdano ekskretuju iz organizma. Poluvreme eliminacije mianserina ($t_{1/2}$) nakon pojedinačne doze iznosi oko 24 sata, dok se 90% unetog minaserina ekstrahuje za 7 do 9 dana (Bout, Timmer, Veen van Der,1973,). Utvrđeno da je koncentracija mianserina u CNS-u višestruko veća od koncentracije u plazmi u kojoj se inače oko 95% aktivne supstance vezuje za albumine plazme. Najveći deo minaserina se eliminiše preko urina 64 % do 77% od čega samo 4% u neizmenjenom obliku. Drugi putevi izlučivanja minaserina iz organizma su feces 8% do 28% i 0,5% do 1,4% preko mleka od majčine doze (32,33, 41).

3.6. Farmaceutski oblici, režim doziranja (jedna ili više doza) i njihov uticaj na farmakokinetiku

Više autora je ispitivalo razlike u prosečnom plazma nivou minaserina pri dostignutoj raspodelnoj ravnoteži kod dve grupe ispitanika. Prvoj grupi je ordiniran mianserin u dozi od 20 mg 3 puta na dan, a drugoj u dozi od 60 mg jedamput dnevno u večernjoj dozi. Nalazi su pokazali da ne postoje značajne razlike u plazma nivoima pri dostignutoj raspodelnoj ravnoteži između ova dva načina administracije minaserina. Ukratko rezultati ovih studija ukazuju da pojedinačna večernja doza je podjednako efikasna kao i klasičan način doziranja tri puta dnevno. Nadalje, sedacija preko dana (koja je česta na početku tretmana mianserin i traje nekoliko dana, najduže tokom prve nedelje) manje se javlja pri jednokratnom večernjem doziranju nego pri multiplim dozama. Životna dob posebno kod starijih osoba u koliko nije povezana sa nekim oboljenjem na utiče na farmakokinetičke parametre. Slična su zapažanja kod blažih oštećenja bubrega gde takodje ne dolazi do veće promene u ovim parametrima. U koliko je renalni klirens manji od 30ml min, tada je odnos AUC/doza povišena i vreme eliminacije je produženo. Isto važi u koliko je hepatički klirens snižen i produženo protrombinsko vreme i tada se doza leka mora smanjiti (4, 10, 17, 22, 27, 32, 44, 79).

IV KLINIČKO ISKUSTVO

Ovaj deo izlaganja iskazat ćemo samo kroz jedan sumarni zaključak. Mianserin je prvi put registrovan davne 1974.godine u Holandiji i u kliničkoj praksi upotrebljava se duže od 30 godina. Zbog toga su njegova

klinička efikasnost, kao i neželjena dejstva vezana za njegovu primenu, interakcije sa drugim lekovima, veoma dobro proučene i dokumentovane sa velikim brojem studija. Razumljivo da je nemoguće priložiti i proučiti sva ova ispitivanja, a ona koja su priložena dobro su odabrana i ukazuju na sve bitne kliničke pojave zapažene tokom kliničke primene mianserina.

V KLINIČKA ISPITIVANJA I INDIKACIJE TOLVONA®

Mianserin se nalazi u kliničkoj upotrebi od 1974 godine. U međuvremenu koristilo ga je preko 30 miliona pacijenata sa različitim vrstama depresivnih poremećaja. Lek je prošao sva potreba pretklinička i sve faze kliničkih i postmarketinških ispitivanja. Uradjen je veli broj multicentričnih duplo slepih studija koje su radjene po najstrožim zahtevima dobre kliničke prakse i uz maksimalno poštovanje Helsinške deklaracije. U ovim ispitivanjima komparacija je radjena sa placebo, antidepresivima prve generacije, odnosno tricikličnim preparatima, zatim sa lekovima najnovije generacije SSIRs, MAOIs, NAIs i dr (23, 5, 7, 8, 13, 14, 21, 39, 46, 62, 66, 74). Do sada je lek ispitivan na velikom broju pacijenata u različitim oblicima tretmana počev od klasičnog bolničkog lečenja preko parcijalne hospitalizacije do velikog broja pacijenata u vanbolničkim psihijatrijskim ustanovama i službama primarne zdravstvene zaštite do kućnog lečenja ((10,14, 21, 49, 51, 52).U svim publikovanim studijama i meta-analizama koje se obuhvatile analizu više studija potvrđena antidepresivna, anksiolitička i značajna sedativna efikasnost i bezbednost i dokazane su značajne prednosti u odnosu na placebo, klasičnu paletu antidepresiva ili je u pitanju slična efikasnost ali sa većom bezbednosti i značajnom povoljnijem tzv.rizik/korisnost indeksu. Zapravo sve studije pokazuju signifikantno veću efikasnost mianserina u odnosu na placebo i referentne klasične antidepresivne lekove. Posebno su interesantni zaključci koji ukazuju veću ili sličnu efikasnost mianserina TOLVON-a® u odnosu podgrupu inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina SSRI `s antidepresiva i druge antidepresive novije generacije (1, 38, 49, 51, 54, 63). Kada su u pitanju produžene kliničke studije koje su trajale najmanje godinu dana one takodje potvrđuju sličnu antidepresivnu efikasnost mianserina kao i drugih relevantnih antidepresiva ali sa manjom incidencijom javljanja neželjenih dejstava i boljom podnošljivošću leka (62, 8, 63).

Priložena medicinska dokumentacija sadrži prikaz velikog broja multicentričnih, duploslepih, komparativnih studija sa placebo, klasičnim tricikličnim antidepresivima i lekovima novije generacije iz ove grupe. Sve studije su uradjene po načelima dobre kliničke i farmakološke prakse. Studije obuhvataju celokupni period od uvođenja mianserina u kliničku praksu do danas. U materijalu su prezentovane studije novijeg datuma (1, 4, 13, 21, 25, 29, 32, 38, 39, 42, 45, 46, 49, 54, 63, 67, 74, 81, 83).

1. KLINIČKA EFIKASNOST

Premda je mianserin prvo ispitivan kao lek za profilaksu migrenoznih i asmatičnih napada (Pet, Behage 1978, citat prema Jakulić S i sar., 1995), mianserin je svoju široku popularnost stekao kao antidepresiv. Mianserin se više od tri decenije uspešno koristi u kliničkoj praksi za lečenje različitih depresivnih poremećaja i sindroma. Indikaciono područje mianserina je široko i uključuje različite afektivne poremećaje (distimiju, reaktivne, endoreaktivne i endogene depresivne poremećaje), unipolarnu psihotičnu depresiju, odnosno involutivnu melanholiju, ili tzv. kasnu depresiju, bipolarnu afektivnu poremećaje, različite oblike depresivnih poremećaja kod brojnih somatskih i neuroloških oboljenja. Značajna indikacija za njegovu primenu je sindrom masikarne depresije i hroničnog bolnog sindroma kada su isključeni ozbiljniji reumatološki poremećaji i onkološka oboljenja. S obzirom na njegovu anksiolitičku i sedativnu komponentu mianserin može da se koristi kod stanja psihotične anksioznosti, panike, akutnih konfuznih stanja i dr. gde je pored ostalog veoma značajno poremećen stanje kod pacijenta. U ovom vodiču prezentovaće se ukratko rezultati nekih od važnijih komparativnih studija sa posebnim osvrtom na prednosti i nedostatke mianserina. Na kraju ovog poglavlja prikazaćemo nešto redja indikaciona područja primene mianserina.

2. AFEKTIVNI DEPRESIVNI POREMEĆAJI

2.1. Osvrt na dijagnostičke kriterijume afektivnih poremećaja

Suštinu dijagnostičkih kriterijuma za depresivne poremećaje čine: depresivno raspoloženje, gubitak interesovanja i zadovoljstva i povećan zamor. Oni ujedno čine tipične simptome depresije. Drugi su uobičajeni simptomi slabija koncentracija i pažnja, smanjeno pouzdanje i samopoštovanje, osećanje krivice i beznadežnosti, pesimistički pogled na budućnost, ideje o samopovredjivanju i suicidu, poremećaji spavanja, smanjen ili povećan apetit. U nekim slučajevima anksioznost, uznemirenost, psihomotorni nemir, ponekad mogu biti izraženiji od same depresije, a promena raspoloženja može biti "maskirana" dodatnim simptomima kao što su razdražljivost, zloupotreba alkohola, histrionično ponašanje, pogoršanje ranije postojećih fobičnih i obsesivnih simptoma ili hipohondrične ideje. S obzirom na težinu kliničke slike u kliničkoj praksi razlikujemo blagu, umerenu ili tešku depresivnu epizodu sa ili bez psihotičnih simptoma. Za depresivne epizode, bilo kog intenziteta, trajanje barem od dve nedelje potrebno je za postavljanje dijagnoze. Dijagnoza se može postaviti i kod kraćeg trajanja simptoma ukoliko su simptomi neobično jaki i sa brzim početkom.

Kada su u pitanju bipolarni afektivni poremećaji ovaj sindrom karakteriše ponavljanjem (barem dve) epizode u kojima su i raspoloženje i nivo bolesnikovih aktivnosti znatno poremećeni. Ovaj se poremećaj u nekim periodima sastoji od povišenog raspoloženja i povećane energije i aktivnosti, a drugim situacijama odnosi se na sniženo raspoloženje sa smanjenom energijom i aktivnosti. manične epizode obično počimlju naglo i traju do dve nedelje i 4 do 5 meseci (prosečno trajanje oko 4 meseca). Depresiju imaju tendenciju da traju duže (prosečna dužina epizode do 6 meseci). Učestalnost epizoda i trajanje remisija i pogoršanja veoma su promenjivi. Za druge kliničke entitete i poremećaje gde je indikovana primena minaserina nećemo navoditi važnije dijagnostičke kriterijume jer se kod njih redje primenjuje minaserin ili se daje u sklopu politerarije ovih poremećaja.

2.2. Komparativne studije sa placebom

Od samog početka kliničke primene minaserina do danas urađjen je veći broj komparativnih studija minaserina sa placebom. Tako Poleksić J., i Milovanović D. 1978) i Mcgrath i sar.(1985) izveštavaju da su rezultati u kraćoj šestonedeljenoj studiji pokazali značajno veću efikasnost minaserina (57% pacijenata je odgovorilo na terapiju u odnosu na placebo sa 30%). Važno je naglasiti da je procenat pacijenta koji su imali pozitivne rezultate na terapiju minaserinom sličan procentu koji su reagovali na amitriptilin u sličnim studijama izvedenim na istim klinikama, ali sa različitim pacijentima iz iste dijagnostičke kategorije. Imajući ove rezultate u vidu autori su zaključili da je minaserin efikasan antidepressiv. Sličnu duplo-slepu studiju ali sa starijim ispitanicima (65 do 80 godina starosti) izveli su i Branconnier i sar tokom 1982.godine koji su uglavnom patili od nepsihotične primarne depresije. Pored isticivanja terapijskog efekta, odgovora, u studiji je meren i učinak na kognitivne sposobnosti, kardiovaskularne, elektroencefalografske promene i neželjena dejstva. I ova studija je pokazala značajno veću terapijsku efikasnost minaserina u poredjenju sa placebom. Drugi značajan rezultat je da kognitivni testovi nisu pokazali nikakav značajniji poremećaj u grupi pacijenata koji su tretirani minaserinom. U ovoj grupi, takodje, nisu registrovane nikakve kardiovaskularne ni encefalografske promene. Najčešće neželjene reakcije i efekti tokom tretmana minaserinom bila je pospanost, ali kod pacijenata koji su primali samo minaserin jedan put dnevno uveče, pred spavanje, ovaj efekat je pomogao u rešavanju problema nesаницe sa poboljšanjem kvaliteta sna. Ovakvi nalazi su ukazali na ne samo na efikasnost već i sigurnost primene minaserina kod ove krajnje terapijski osetljive populacije pacijenata. Slični su rezultati i zaključci i 19 drugih placebo kontrolisanih studija u kojima je učestvovalo 1582 pacijenta sa različitim i heterogenim nozološkim entitetima depresivnih poremećaja uključujući teške depresivne epizode, depresije sa visokim procentom anksioznosti, reaktivne i endogene depresije, mešane i maskirane depresije, distimične poremećaje, reaktivne psihotične depresije, afektivne psihoze i bipolarni afektivni poremećaje (1, 10, 13, 14, 21, 30, 36, 50, 51, 56, 60, 61, 62, 66, 73, 81, 82, 83, 48, 21).

2.3. Komparativne studije sa amitriptilinom

Duplo slepe komparativne studije sa amitriptilinom uradilo je mnogo ispitivača. Gay i sar (Gay, McEvoy, Ban et al,1983) uključili su grupu pacijenata sa velikom depresivnom epizodom. Oba antidepresiva su pokazala značajnu i približno podjednaku terapijsku efikasnost, gde je minaserin pokazao bolji odnos rizik/korisnost mereno skalom globalnog kliničkog utiska. Takodje se navodi da je u ovoj studiji prekinulo lečenje 7 pacijenata koji su bili na tretmanu sa amitriptilinom i samo 2 na minaserinu. Globalan zaključak je da se značajno manje neželjenih efekata u grupi pacijenata tretiranih minaserinom i ovi efekti su subjektivno i objektivno bili slabijeg intenziteta u odnosu na pacijente na amitriptilinu. Ovde su praćene sledeće neželjene reakcije:suvoća usta, poremećaj vida,tremor,pospanost,opstipacija,mučni-na, edemi i povraćanje (8,11,12,21,23). U priloženoj dokumentacije prezentovane su 23 kontrolisane komparativne studije sa amitriptilinom koje su obuhvatile 1710 pacijenata, gde u 22 studije ne navode statistički značajnije rezlike u efikasnosti minaserina i amitriptilina sem u studiji Feighera iz 1991 godine (21) gde je utvrđena nešto manja efikasnost minaserina vc. amitriptilin ali značajna efikasnost u odnosu na placebo. Nazali u svim ovim studijama u potpunosti potvrđuju dobru ekikasnost oba ispitivana antidepresiva gde se uočila veoma značajna reakcija u vrsti i učestalosti neželjenih dejstava naročito kod amitriptilina.

Ovakvih klinički randomiziranih kontrolisanih duplo-slepih studija tokom protekle tri decenije izvedeno je veoma mnogo (8, 11, 24, 26, 28, 32, 36, 39, 42, 46).

Kod depresivni pacijenata tretiranih od strane lekara opšte medicine na vanbolničkom tretmanu vrlo značajnu studiju su izveli Murphy i Bridgman (Murphy and Bridgman 1978). I ova studija je bila duplo slepa, multicentrična i obuhvatala je pacijente sa reaktivnom ili endogenom depresijom. Rezultati iz ove studije pokazuju da se značajno poboljšanje pri oba ispitivana tretmana gde je uspeh terapije procenjivan od strane lekara i pacijenata odgovarajućim skalama. Ovde nije primećena značajnija razlika u efikasnosti izmedju ova dva antidepresiva.Mianserinom lečeni pacijenti su posebno ukazali na smanjivanje anksioznosti i napetosti, iritabilnosti i na značajno poboljšanje sna.Takodje je zapažen i različita incidencija neželjenih dejstava tokom tretmana sa ova dva antidepresiva 80% amitriptilin gde je 22% prekinulo lečenje zbog intenziteta neželjenih reakcija vc 50% minaserin amitriptilina sa 9% koji su takodje prekinuli lečenje takodje zbog neželjenih efekata. Antiholinergički efekti javljali su se u duplo većem broju kod pacijenata tretiranih amitriptilinom u odnosu na minaserin.

2.4. Komparativne studije minaserina, TCAs,MAO-A inhibitorima i atipičnim antidepresivima

Ovu grupu komparativnih studija čini 59 izvedenih studija sa 1710 ispitivanih pacijenata gde je minaserin upoređivan sa TCAs kod 1694 pacijenta, 106 MAO-A inhibitora i kod 9 različitih atipičnih antidepresiva kod 2189 ispitanika. U svih 59 studija nije nadjena bitnija razlika u efikasnosti minaserina i navedenih antidepresiva. U tri studije je nadjena siginifikantna razlika u efikasnosti u korist minaserina u odnosu na nomifensin, melitracen, flupenthixol i clobazan (14, 21, 74).

2.5. Komparativne studije sa inhibitorima preuzimanja serotonina SSRIs

U priloženoj dokumentaciji navodi se 11 kontrolisanih komparativnih studija efikasnosti minaserina i SSRIs sa 613 pacijenata. U ovim studijama ne navodi se značajnija razlika u efikasnosti izmedju minaserina i navedne podgrupe antidepresiva (citaloprama, fluoksamina, fluoksetina i paroksetina) ali je i ovde značajna razlika u incidenciji i vrsti neželjenih dejstava gde je stopa javljanja ovih neželjenih reakcija , njihova vrsta i dužina tjanja mnogo manja nego kod SSRIs (nasuprot podnošljive pospanosti koja se javljala već prvog dana lečenja koja je vremenom opadala u intenzitetu karakteristične za minaserin, za SSRIs se navodi veći broj neželjenih reakcija: anksioznost, znojenje, mučnina, gubitak apetita, nemir, mišična napetost, iritabilnost, osećaj umora, gavobolja, psihoseksualne disfunkcije. Posebno ozbiljan problem predstavlja mučina. Vredi naglasti da ove studije upućuju na opšti zaključak da gde je poželjno izbeći početnu sedaciju fluoksaminu treba dati prednost. S druge strane minaserin bi imao prednost upravo kod pacijenata kod kojih je sedacija na početku tretmana vrlo poželjan fenomen (Jakulić S i sar., 1995).

Pored napred navedenih komparativnih kliničkih studija treba istaći i činjenicu da su u okviru ispitavanja kliničke efikasnosti minaserina radjene su i komparativne studije sa drugim antidepressivima, npr. klomipraminom, maprotilinom, trazodonom i dr (13, 21, 38, 49, 51, 54, 63, 66, 78).

3. Veličina doze minaserina u tretmanu depresivnih poremećaja

U dosadašnjem izlaganju efikasnost mianserina je nadamo se dobro dokumentovano. Poslednjih godina u stručnoj literaturi sve češće pojavljuju saopštenja o upotrebi većih doza minaserina u tretmanu depresivnih afektivnih poremećaja. Još uvek je otvoreno pitanje koje su to velike doze minaserina? Danas je uobičajeno da je maksimalno dozvoljena dnevna doza mianserina 90 mg/dan. Ipak, dosta često se ova doza i prekoračuje do doze od 120 mg/dan. Doze iznad 120 mg/dan su izuzetno retke i upravo one predstavljaju *mega doze* mianserina. Doze preko 120 mg/dan neki autori preporučuju za tretman endogenih depresija sa agitiranom slikom (Guy, McEroy, Ban et al, 1983). Ovi autori u svojoj studiji ističu da se mianserin pokazao podjednako terapijski efikasan amitriptilinu i sigurnijim lekom procenjeno na osnovu odnosa rizik/dobit putem skale kliničkog globalnog utiska, kao i prema manjem broju neželjenih efekata, njihovom stabilnijem intenzitetu i konačno manjem broju prekida tretmana zbog neželjenih efekata. I neke druge studije upućuju na zaključak da su ove doze indikovane kod endogenih, involutivnih i agitiranih depresija i to u početku inicijalnog terapijskog delovanja, veći stepen poboljšanja svog stanja pri završnoj evaluaciji. Da bi se izbegla dnevna pospanost pacijenta preporučuje se režim doziranja kojim bi se maksimalna doza administrirala uveče sa nadom da će najviši nivo u plazmi na ovaj način biti dostignut noću te na taj način pomoći u rešavanju problema sa spavanjem. Treba naglasiti da se ovo poboljšanje odnosilo više na produženje sna a ne na brzinu uspavlivanja. I ove doze nisu dovodile do antiholinergičkih i kardiotoksičnih efekata. Kao jedan od glavnih neželjenih efekata tokom tretmana velikim dozama minaserina pojavilo se povećanje telesne težine, pri čemu su žene pokazale veću sklonost od muškaraca, ali ono nije bilo drastično i iznosilo je uglavnom manje od 2 kg. Pretpostavlja se da kod ovih doza dolazi do bržeg incilanog delovanja i to već krajem prve nedelje tretmana za razliku od amitriptilina gde se inicijalno poboljšanje uočava tek posle treće nedelje tretmana. I kod nas je takodje uradjena jedna studija o korišćenju ovih velikih doza minaserina (Miljević Č i sar, 1995). Studija je obuhvatila bolesnike koji su na osnovu DSM-IV kriterijuma klasifikovani kao major depresija sa psihotičnim ispoljavanjem. Rezultati su pokazali superiornost velikih doza leka u odnosu na uobičajene u smislu bržeg početka terapijskog dejstva kao i veće terapijske efikasnosti na kraju tretmana. Pri ovome treba naglasiti da su svi bolesnici dobro podneli tretman mianserinom. Kao posebnu zanimljivost autori navode značajno manju pospanost u grupi pacijenata tretiranih velikim dozama minaserina. Najčešće neželjene reakcije primene ovako velikih doza leka su bile: zamor, pospanost, glavobolja i vrtoglavica od kojih su se zamor i pospanost javile u manjem procentu nego pri uobičajenim dozama, dok su glavobolja i vrtoglavica bile više izražene tokom tretmana ovim mega doza. Sve navedne studije i rezultati dobijeni u njima ukazuju na neophodnost dalje pažljive evaluacije s obzirom na navedne, premda retke, ali opasne neželjene efekte minaserina (27, 45, 21).

Pokazatelji terapijske efikasnosti u navedenim studijama bili su intenzitet i trajanje depresivne simptomatologije, brojni somatski ekvivalenti depresivnosti, poremećeno spavanje, gubitak u telesnoj težini, varijacije raspoloženja tokom dana, pad efikasnosti, intenzitet psihološke i somatske anksioznosti i sl. Uz primenu savremenih metoda i instrumenata, naročito standardizovanih brojnih relevantnih rajting skala. Sve studije su pokazale da u dozi od 30 do 60 mg dnevno u toku 4 do 6 nedelja, minaserin je značajno superiorniji od placeba i statistički i klinički, sa dobrom i odličnom redukcijom simptoma. Komparativne studije sa drugim antidepressivima pokazale su da navedeni antidepressivi imaju sličnu terapijsku efikasnost koja se ogleda u smanjivanju simptoma bolesti, a da su neželjena dejstva, posebno antiholinergična, bila značajno češća i ozbiljnija kod primene antidepressiva prve generacije.

Antidepressivno, anksiolitičko i sedativno dejstvo mianserina u terapiji agitiranih depresija, odnosno depresivnih stanja sa elementima panike gde su pokazatelji terapijske efikasnosti uključivali izraženost psihomotornog nemira i agitiranosti. Primenjivane su doze od 30 do 60 mg., nešto redje i 90 mg, a trajanje ispitivanja uglavnom je

iznosilo od 4 do 6 meseci. Kontrolisane studije pokazale su da je mianserin u odnosu na navedne pokazatelje statistički značajno efikasniji od placeba i da uspešno poboljšava simptome depresivnosti i smanjuje psihomotorni nemir. Mianserin u celini je pokazao bolju efikasnost kod endogenih agitiranih psihotičnih depresija unipolarnog i bipolarnog tipa. Mianserin je takodje i u ovim studijama pokazao bolju podnošljivost i značajno manju incideniciju različitih gastrointestinalnih psihoseksualnih poremećaja i drugih neželjenih reakcija, što je posebno važno kod duže primene ovih lekova. Uporedno ispitivanje različitih farmaceutskih formulacija minaserina (klasične tablete, film tablete, solucija, različite količine aktivne supstance) u terapiji agitiranih depresija (75) - film tableta od 30 mg primenjivanih najčešće jedan put dnevno i znatno redje dva puta dnevno i nekih lekova iz grupe inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina SSRIs i inhibitora monoaminooksidaze MAOIs koji se obično ne preporučuju u večernjim dozama, pokazalo je da efikasnost minaserina u obliku film tableta od 30 mg znatno bolja naročito u regulisanju spavanja i kvaliteta sna pacijenata tokom prve nedelje tretmana. Povoljniji efekti se zapažaju tek posle deset dana (Varagić MV i Milošević PM, 2005).

4.Terapijska efikasnost TOLOVONA® kod drugih nozoloških entiteta i poremećaja

U literaturi se navodi veći broj psihijatrijskih poremećaja i poremećaja ponašanja gde je primenjivan minaserin i evaluirana njegova efikasnost i sigurnost. U ovom izveštaju navešćemo samo neke od tih poremećaja.

4.1.Opsesivno-kompulsivni poremećaj

Opsesivno kompulsivni poremećaj (OCD) koji karakterišu autohtone, izolovane, repetativne ideaocione sheme i visokoorganizovana, necelishodna, ritualizirana ponašanja, priključen je u nekim klasifikacija mpr. DSM-IV sistemu stanja straha i zauizma mesto u kontinuumu anksioznost-depresija. S druge strane opsesije/kompulzije čine jednu relativno dobro omedjenu dimenziju koja se može javiti kao obeležje više različitih nozoloških entiteta. S obzirom da minaserin deo svog farmakodinamskog dejstva ostvaruje posredstvom modulacije serotonergičkog neurotransmiterskog sistema to je razlog ispitivanja negove efikasnosti u ovakvim stanjima. Prva studija datira iz 1977 godine koju su izveli Vaisannena i sar 1977 (Vaisennen, Nummikko,-Pelkonen, Slade 1977) kada su saopštili ohrabrujuće rezultate o upotrebi minaserina u ovakvim stanjima. Ovde treba dodati i brojna saopštenja kao "prikaze slučajeva".u kojima je minaserin posle duže upotrebe (od nekoliko meseci) uspešno rešavao ovaj poremećaj. Jaskari (1980) je takodje uradio kliničku komparativnu studiju za ovaj poremećaj sa minaserinom, klomipraminom i placebo. Od 13 tretiranih pacijenata minaserinom u ovoj studiji kod 6 je došlo do značajnog poboljšanja a troje pacijenata je prekinulo studiju zbog neželjenih reakcija, u podgrupi na kolimpraminu od 15 pacijenata poboljšanje je registrovano kod 4,a 6 je napustilo studiju zbog izraženih antiholinergičkih efekata. U placebo podgrupi samo 1 pacijent je pokazao poboljšanje od ukupno 12 tretiranih pacijenata, a 4 su prekinula daljnji tretman. Ovi i slični nalazi i podaci govore u prilog administriranju minaserina kod bolesnika sa opsesivno-kompulsivnim poremećajem (4, 30, 60, 64, 32).

4.2. Mianserin u profilaksi i tretmanu migrenoznih napada

Mianserin je incijalno klinički ispitivan kao lek u profilaksi asmatičnih i migrenoznih napada (Peet, Behagel 1978). Ovo je i razumljivo kada se zna da je minaserin zamišljen kao lek koji treba da poseduje osobine i ciproheptadina (serotoninskog antagoniste) i fenbenzamina (antihistaminik). Upravo zbog navedenih osobina i mehanizma delovanja minaserina u poslednje vreme se ponovo govori i proširenju indikacionih područja primene ovog leka uključujući i migrenozne napade jer se polazi od pretpostavke da serotoninska transmisija u CNS-u. Pokazalo se da migrenozni napad može dovesti do pada nivoa serotonina u plazmi čak i do 40% što je praćeno sa povišenjem 5-HIAA u urinu (Jakulić S i sar 1995). Vrlo

značajnu studiju je izvela Monro sa sar. (Monro, Swade, Coppen, 1985) Rezultati iz ove studije ukazuju da je primenom minaserina došlo do značajnog pada i u učestalosti i intenzitetu migrenoznih napada u komparaciji sa placebo. Kasnije je usledilo još nekoliko kliničkih komparativnih studija iz ove oblasti gde su poredjivani efekti klonidina, minaserina i placeba u profilaksi migrenoznih napada, ali i napada tenziona glavobolje. Navodi se da je minaserin pokazao značajnu redukciju migrenoznih napada uz značajnu redukciju broja, intenziteta i trajanja napada tenziona glavobolje. I naši autori su se bavili ovim pitanjima (Jakulić S, Lazić D., 1991) kada su izvestili o efikasnosti minaserina u tretmanu migrenoznih napada. Ovi autori posebno ističu značaj i psihorelaksantnog dejstva minaserina. Još je uvek nejasno da li mianserin ove terapijske efekte ostvaruje putem α_2 -antagonizma ili možda preko 5-HT₃ receptorskog antagonizma. U poslednje vreme se pominje i mogućnost dejstva putem 5-HT₂ receptorskog mehanizma, što je inače mehanizam delovanja nekih antimigrenoznih lekova, npr. pozotifena. U celini može se zaključiti da postoje određeni dokazi o antimigrenoznom dejstvu minaserina (29, 34, 45, 48). Daljnjim istraživanjima potrebno je preciznije utvrditi mehanizme delovanja.

4.3. Mianserin u tretmanu shizofrenije

Shizofrenija ili grupa shizofrenih bolesti i danas predstavlja najizazovniji problem biološke psihijatrije (Paunović RV i Babinski T 1995). Potpuni etiopatogenetski proces još do danas nije rasvetljen premda su veoma dobro poznate činjenice o serotoninsko-dopaminskom antagonizmu kod shizofrenije. S obzirom na znatan uticaj minaserina na serotonergički neurotransmiterski sistem u mozgu i posebno. to ne čude podaci da se poslednjih desetak godina pristupilo i ispitivanju i utvrđivanju eventualne efikasnosti i ovog leka kod ove grupe bolesti i to naročito u tzv. negativnom podtipu shizofrene psihoze. Ovim problemima su se bavili i naši autori Simić i sar. (Simić, Simić i Krstić 1994). Oni su u svojoj studiji ispitivali efekte primene minaserina kod bolesnika sa pretežno apatično-abuličnim kliničkim ispoljavanjima kao i bolesnike koji su bili farmakorezistentni na dosadašnji tretman. Rezultati su pokazali da je poboljšanje u prvoj grupi bolesnika nastupilo pri kraju drugog meseca tretmana. Ovo poboljšanje se odnosilo pre svega na bolju socijalnu komunikaciju, povećanje motorne aktivnosti i mimične ekspresije. Kod druge grupe bolesnika do poboljšanja je dolazilo posle aktiviranja psihopatološke simptomatologije uz pojavu psihomotorne aktivacije, logoreje i ponovnih pojava paranoidnih sadržaja. U tom trenutku su uključeni neuroleptici koji prethodno nisu davali rezultate. Za vrme kombinovane primene ovih psihofarmaka već nakon 15 do 20 dana došlo je do redukcije psihopatološke simptomatologije. Autori su u svom radu zaključili da je mianserin ima terapijskog efekta kod određenih oblika shizofrenije. ali pod uslovom da se ordinira dovoljno dugo i u dovoljnim, najčešće većim dozama I u svetu je efikasnost minaserina u tretmanu shizofrenije nije dovoljno dokazana i ako postoje određene studije u tom smislu koje su navedene u dosatvljenoj stručnoj dokumentaciji proizvođača. Po ovim studijama minaserin je dovodio do poboljšanja tzv. negativne simptomatologije kod shizofrenije. Mianserin je bio dodat postojećoj terapiji (Itil et al 1974, Mizuki et al 1988). S obzirom na mehanizam delovanja minaserina u studijama nije potvrđena pretpostavka da bi mianserin mogao imati uticaja na otklanjanje ekstrapiramidne simptomatologije. U celini može se naglasti da postoje ohrabrujući izveštaji i klinički podaci o primeni minaserina u tretmanu shizofrenih psihoza, posebno negativne simptomatologije (24, 36, 45, 69, 71). Neophodne su i dalje kontrolisane duplo-slepe studije pre potpune potvrde njegovog terapijskog učinka u tretmanu ove bolesti.

4.4. Mianserin u tretmanu pacijenata starijeg životnog doba

Farmakodinamski profil minaserina, uz njegove sedativne osobne i poluvreme eliminacije koje omogućava jednokratko doziranje, povećavaju kompletnu primenljivost minaserina kao antidepresiva, i omogućavaju značajnu terapijsku prednost nad tricikličnim preparatima u tretmanu depresivnih stanja starije životne dobi.

Ekikasnost mianserina u tretmanu depresivnih stanja starijih osoba pokazana je u brojnim studijama. U priloženoj dokumentaciji dati su podaci za 11 kontrolisanih kliničkih studija za ovu grupu populacije starosti od 51 do 90 godina života gde je obuhvaćeno 269 ispitanika koji su tretirani mianserinom. U svim ovim kontrolisanim kliničkim studijama nije nadjena značajna razlika u efikasnosti minaserina kod psihgerijatrijske i opšte populaciji. Interesantni su rezultati kontrolisanih kliničkih studija u kojima se nalaze i podaci autora iz SAD

gde su navedeni brojni parametri neželjenih dejstava primenjenih lekova kod ove populacije (minaserin, amitriptilin, placebo, SSRI, triciklici- TCAs. Sem pojačane sedacije sa 16,5% koja je bila znatno manja nego kod amitriptilina od 14,5% do 66,6% i cele grupe TCAs 16,9% i placebo od 12,8% do 26,5% i suvoće usta 15,6% minaserin vc 33,8 do 78% amitriptilin koja je značajno niža ili se uopšte i ne javlja. Kada su u pitanju eventualne druge neželjene reakcije nisu nadjene značajnije razlik, što potvrđuje ne samo dobru efikasnost već i sigurnost leka sa veoma malom incidencijom neželjenih reakcija kod starijih osoba koje su bile na tretmanu sa minaserinom. Sumarno se može reći da je minaserin u ovim i brojnim drugim studijama koje su radjene širom sveta uključujući i našu zemlju, pokazao značajne prednosti nad kontrolnim antidepresivima i to kako u pogledu anksiolitičkog dejstva, tako i u pogledu odsustva dejstva na kognitivne funkcije. Ovi efekti su posebno značajni u tretmanu depresije kod starijih osoba. Stoga i nije čudo da je pokazano da se minaserin bolje podnosi kod starijih pacijenata nego odgovarajući kontrolni antidepresivi. Treba navesti da su brojne kliničke studije negirale bilo kakvu provokaciju nastanka poremećaja kardijalne sporovodljivosti ili aritmija usled ordiniranja mianserina. Primena minaserina kod starijih osoba povezana je sa povećanim rizikom razvoja posturalne hipotenzije (Siegfried, O'Connolly 1986). Kod nas se ovim studijama bavio Poleksić (Poleksić J 1985) koji se u svojim studijama izvedenim na stacionarnim i vanbolničkim pacijentima pokazao visoku efikasnost minaserina uz odličnu podnošljivost leka, sem umerene malaksalosti i i dnevne somnolencije koja je bila prolazna i povlačila se krajem prve nedelje lečenja. Ovaj autor zaključuje da su najbolji efekti lečenja u obe grupe postignuti u slučajevima involutivne melaholije, odnosno unipolarne kasne psihotične depresije sa kraćom evolucijom i evidentnim depresivno-anksioznim sindromom. Manja efikasnost se pokazala kod tretmana involutivne hipohodrijaze, anergičke depresije i depresije sa globalnim psihičkim osiromašenjem. Autor je zaključio da " minaserin zbog odlične tolerancije i pouzdanog antidepresivnog delovanja, posebno podesan i aplikabilan za medikamentozno lečenje pretežnog dela depresivnih astanja u podmaklom životnom dobu"(2, 7, 10, 38, 47, 60, 61, 63, 67, 70, 74).

4.5. Primena Tolvona u tretmanu delirijuma i/ili akutnog konfuznog stanja

Mianserin, serotoninški tetraciklični antidepresiv u Japanu kod delirijuma u starijim mehosoperativnim grupama ordiniran oralno ilisupozitorija. Nekoliko tzv. otvorenih kliničkih pokazalo je redukciju u DRS skorovima slično ovidi posle ordiniranja haloperidola. (Nefikasnost mianserina teorijski može biti njegovim uticajem na ciklus budnost-spavslabljenjem D2 receptorskog antagonizma udblokadom postsinaptičkih serotoninških tip 2, presinaptičkih alfa-adrenergičkih i histaminskih H₁ i H₂ receptora.

4.6. Druga moguća indikaciona područja za primenu mianserina

Mianserin u peroralnoj dnevnoj dozi od 30 do 60 mg dovodi do dobrih i odličnih terapijskih rezultata kod bolesnika sa *akutnim konfuznim stanjima*, odnosno *različitih delirantnih sindroma* i popravljajući svih kliničkih pokazatelja aktivnosti kod ovih sindroma, naročito brže otklanjanje straha, povišenog psihomotornog nemira i poboljšanje sna. Ni kod ove grupe poremećaja, nova, treća generacija antidepresiva nije pokazala veću efikasnost u poredjenju sa minaserinom. epresiv je dicinskim i u obliku ih studija nom što se akamura, J. uslovljena anje i ili ruženo sa Lečenje mianserin tabletama u dozi 30 do 60 mg dnevno, najčešće u jednoj večernjoj dozi daje dobre rezultate kod većine pacijenata sa *hroničnim bolnim sindromom* i kod *apstinencijalnog sindroma kod alkoholizma*. U poredjenju sa nekim drugim antidepresiva (tarazodon npr.) nisu zapažene značajne razlike u terapijskoj efikasnosti, dok je podnošljivost mianserina bila znatno bolja. Efikasnost i bezbednost mianserina u dozi od 30 i znatno redje 60 mg ispitivana je kod bolesnika sa *apstinencijalnim sindromom nakon naglog obustavljanja dugotrajne upotrebe benzodiazepina*. Mianserin se pokazao veoma efikasnim u ublažavanju brojnih apstinencijalnih sindroma i nije bilo potrebe uključivanje stabilizatora emocionalnog raspoloženje, odnosno psihostabilizatora, npr. karbamazepina koji se najčešće preporučuje za ove vstre poremećaja. Mianserin se pokazao statistički značajno efikasnijim u ublažavanju i otklanjanju *apstinencijalnih sindroma kod podgrupe benzodiazepina sa kratkim poluživotom* koji inače imaju najveći adiktivni potencija u ovoj grupi anksiolitima. Takodje je pokazano da je mianserin dobar anksiolitik, sedativ i naravno antidepresiv koji efikasno smanjuje i otklanja *anksiozno-depresivnu i depresivnu simptomatologiju kod različitih somatskih i neuroloških poremećaja i*

nekih jatrogeno izazvanih depresivnih sindroma. Meta analiza duplo-slepih, randomiziranih, komparativnih ispitivanja minaserina u dozama od 30 do 60 mg u terapiji nekih poremećaja ličnosti, kod eretične simptomatologije kod mentalno retardiranih osoba, depresivne simptomatologije u epileptologiji i kod nekih drugih neuroloških oboljenja i poremećaja kao vrsta komorbiditeta u poredjenu sa placebo ili nekim drugim antidepresivima. I ovde je pokazano da minaserin ima statistički značajno veću efikasnost u terapiji uz veoma nisku incidenciju učestalosti neželjenih dejstava. Meta analiza randomiziranih, duplo slepih, placebo i komparativnih kontrolisanih studija, sa ciljem utvrđivanja potencijale razlike između mianserina i drugih antidepresiva u terapiji akutnih konfuznih stanja kod psihogerijatrijskih pacijenata, pokazala je da nema veće razlike u efikasnosti između antidepresiva prve i druge generacije, ali takodje uz manju incidenciju antiholinergičkih i kardiotoksičnih neželjenih reakcija.

Kliničko ispitivanje mianserina kod dismenoreje, premenstrualne napetosti i anksiozno-depresivnih smetnji kod klimakterijuma, produženog, hronificiranog posttraumatskog stresnog poremećaja u dozi do 30 mg, pokazalo je da minaserin ima značajno veću efikasnost u odnosu na placebo i neke anksiolitike, zatim citalopram i neke druge antidepresivne novije generacije.

U terapiji hroničnog bolnog sindroma koji nije posledica ozbiljnijih reumatoloških i onkoloških oboljenja, npr. neuralgija nervusa trigeminusa, pojedinačna doza minaserina od 30 mg uz postepeno smanjivanje analgetičke terapije i do 70%, su bile signifikantno efikasnije od placeba i podjednako efikasne u poredjenju sa nekim drugim antidepresivima (venlafaxin npr.)

Na kraju u vezi kliničke efikasnosti može se zaključiti da je mianserin opsežno ispitivan, na velikom broju pacijenata i u različitim indikacijama, najčešće pomoću dobro kontrolisanih studija, bilo placebo ili drugim antidepresivima u kojima je pokazao visoku efikasnost u dosta brzom otklanjanju depresivnih poremećaja u odnosu na ostale antidepresive kod različitih mešovitih stanja anksioznosti i depresije, kod nekih stanja generalizovane anksioznosti, paničnih poremećaja, ozbiljnijih akutnih reakcija na stres i kod reaktivnih depresivnih poremećaja.

U ovom poglavlju navedene su brojne činjenice i empirijski podaci koji proističu iz svakodnevne kliničke prakse. naravno da oni zahtevaju dalju proveru pomoću kontrolisanih, randomiziranih duplo-slepih kliničkih studija. Oni ne opovrgavaju brojne podatke koji su nadeveni u stručnom delu dostavljene dokumentacije već je nadamo se samo dopunjuju. I pored svega, mišljenja smo, da minaserin i dalje treba da bude registrovan samo kao antidepresiv (1, 4, 7, 8, 10, 12, 14, 19, 23, 26, 28, 29, 30, 34, 47, 48, 50, 53, 60, 67, 78, 83).

VI POSTMARKETINŠKA SA TOLVONOM

Mianserin je uveden u kliničku praksu 1974 godine. U medjuvrmenu uradjene su brojne postmarketinše studije. ovde ćemo navesti samo neke važnije od ovih studija koje se odnose na produčavanje podošljivosti leka i moguće neželjene reakcije i/ili nuspojave. ovde ćemo ih prikazati po pojedinim sistemima.

Podnošljivost mianserina i neželjena dejstva primenjene terapije detaljno su proučeni i registrovani tokom kontrolisanih kliničkih ispitivanja i posle uvođenja u terapiju.

6.1. Neželjena dejstva

Neželjena dejstva koja prate primenu mianserina su najčešće blaga i recerzibilna i uključuju centralni nervni sistem, što se objašnjava sedativnom ulogom minaserina. Ozbiljna neželjena dejstva koja mogu zahtevati prekid terapije, kao što su delovanje na hematopoezu i neuroendokrine funkcije, javljaju se u oko 0,5 do 1% slučajeva. Još uvek nije uspostavljena veza između doze mianserina i pojave neželjenih dejstava, ali je sigurno da učestalost neželjenih događaja raste sa veličinom doze i mnogo redje sa trajanjem terapije.

U kliničkim studijama posebno se prate neželjena dejstva kod kraće i duže terapije i terapije održavanja. Ova ispitivanja nisu pokazala veću razliku u incidenciji javljanja neželjenih dejstava minaserina u navedenim oblicima tretmana (2, 4, 8, 11, 12, 15, 23, 33, 36, 38, 39, 46, 47, 53, 64, 66, 82). Sumirana neželjena dejstva mianserina su sledeća: Izuzetno retko opisuju se: pospanost, glavobolja, tremor,

vrtočavica, znojenje, salivacija, mučnina, suvoća usta i opstipacija. U nekim slučajevima može doći do umerenog porast krvnog pritiska (Dodig G, 1990, Varagić MV i Milošević PM, 2005). Kod nestabilizovanih dijabetesa potrebna je redovna kontrola glikemije (Milovanović D, Molovanović S i sar., 2005). U cilju potpunijeg prikaza neželjenih dejstava minaserina u daljem tekstu oni će biti izloženi po određenim sistemima u kojima se i najčešće javljaju.

Centralni nervni sistem

U prekliničkim studijama na eksperimentalnim životinjama utvrdje su odrednje promene na elektroencefalogramu, a u toksičnim dozama registrovan je rigor, konvulzije. Kasnije su ove promene pažljivo praćene tokom skoro svih kliničkih i postmerketinških studija primene mianserina u kliničkoj praksi. Ovo se pre svega odnosilo na rizik od javljanja konvulzija i grand mal napada. Tako u AAD u periodu od 01.01.1990 do 01.01.1995 godine referisana su 23 slućaja ovih neželjenih reakcija minaserina. Kada se ove neželjene reakcije procenjuju u proporciji javljanja to bi bio oko 1:500.000, što je znatno manje nego kod primene amitriptilina gde ova odnos iznosi između 1:160 do 1:1000 i kod podgrupe SSRI 1:1000 do 1:1500. Pretpostavlja se da se pretežno radi o pacijentima koji su predisponirani za konvulzivne napade ili već boluju do hroničnih epilepsija, odnosno može da se radi o pacijentima sa različitim oblicima moždanog organskog psihosindroma sa depresivnom simptomatologijom.

Kada je reć o sedaciji, eventualnoj letargiji kao neželjenom dejstvu minaserina u dostupnoj literaturi navode se sledeći podaci. 16,5% mianserin vs placebo 12,8% i nešto manja incidencija kod amitriptilina 14,5%. Podaci iz SAD nešto su drugaćiji i nepovoljniji i to: 61,3%, 65,6% i 26,5% za minaserin, amitriptilin i placebo. Pacijenti se uglavnom žale na dnevnu somnolenciju koja im dosta smeta, mada je ona tranzitorna i povlaći se posle nekoliko dana (najčešće tokom prve nedelje tretmana) i ne zavidi od velićine doze minaserina i njegovog antidepresivnog ućinka. Ipak, ovo selektivno delovanje mianserina ima i neke pozitivne efekte, jer zajedno sa anksiolitićkim redukuje u znaćajnoj meri i rizik od suicida. U vezi sa antiholinergićkim neželjenim reakcijama koje se prvenstveno odnose na suvoću usta i opstipaciju navode se sledeći podaci (za suvoću usta u SAD npr. 15,6% mianserin vs 7,8% do 19,0% placebo, 33,8% za amitriptilin). Kada je u pitanju opstipacija incidencija se kreće od 5,9% do 23,5% minaserin vs 1,0% do 12,6% placebo i 6,0% do 33,2%. Takodje se navodi veoma niska incidencija i to manje od 1% za zamućen vid i retenciju urina. Kod primene antidepresiva veoma često se kao neželjeno dejstvo navodi tzv. serotonergićki sindrom kao što su gavalolja, muka, poremećaji sna i nervoznost, razdražljivost i dr. Kod mianserina i amitriptilina praktićno nema ovih neželjenih reakcija nasuprot podgrupi inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina SSRI gde incidencija ovih neželjenih reakcija iznosi od 13,2% do 18,7% (15, 34, 53, 4, 8, 18, 29, 30, 44).

Kardiovaskularni sistem

Ortostatska hipotenzija se navodi kod 1,1% do 3,5% i nešto je veća nego za amitriptilin 0,9% i 3,0% za celu grupu tricikličnih antidepresiva. Kada je reć o tahikardiji i palpitacijama incidencija za minaserin je veoma niska u poredjenju sa tricikličnim preparatima (19, 11, 14, 15, 28, 47, 52).

Heamtopoeza

U 36 klinićkih studija koje se odnose na kraći vremenski period tretmana 0,8 do 6 nedelja u SAD je registrovan samo jedan slućaj agranulocitoze i to kod jedne 44.godišnje žene koja je bila na tretmanu sa minaserinom u dozi od 150 mg tokom 8 dnevenog lećenja. Kod 28 slućajeva registrovana je leukocitoza i to (3200 mm³). Tri dana nakon promene doze došlo je do smanjenja segmente neutrofilije i to na (1248mm³) (23, 28, 44, 52, 79).

Hepatićke funkcije

U priloženj dokumentaciji navodi se 36 klinićkih studija u kojima su praćene važnije hepatićke funkcije i to pre svega odredjivanje vrednosti transaminaza u kojima se navodi znaćajna razlika u dobijenim vrednostima kod mianserina i drugih antidepresiva. Uvaćavajući veoma rigorozne zahteve Amerićke agencije za lekove i hranu (FDA) (16) u klinićkim studijama u SAD utvrdjena je sedeća incidencija povećanih vrednosti za transaminaze i to: SGPT 4,5% minaserin vs 2,4% amitriptilin i 0,7% placebo, SGOT u nešto manjem procentu i

za obe vstre transaminaza SGPT i SGOT nadjeno je 0,8% za minaserin vc 0,8% amitriptilyin i 0,4% placebo. Drugi poremećaji funkcija jetre nisu registrovani (21, 24, 29, 33, 38, 78).

Metabolički i nutritivni poremećaji

Kod primene antidepresiva često se navode empirijski podaci o promeni apetita i telesne težine i pacijenti posebno ih dovode u vezu sa lekovima. Podaci iz brojnih kliničkih studija o mianserinu ne potvrđuju ove navode. U priloženoj dokumentaciji navodi povećanje telesne težine samo 0,8% za minaserin, 2,6% amitriptilin i 0,0% placebo. Podaci iz SAD nešto su drugačiji gde se navodi učestalost ove neželjene reakcije za minaserin 18,5%, 11,6% za amitriptilin i 4,3% placebo. I dalje postoji mogućnost da su ovi poremećaji više simptomi afektivnih poremećaja a ne samo neželjena reakcija antidepresivne terapije (18, 29, 30, 33, 36, 52, 60, 67, 79).

Ostale neželjene reakcije

Kada su u pitanju preosetljivost i vrtoglavice navode se sledeći podaci 16,8% vc 9,7% placebo, 30% amitriptilyin. Sindrom astenije, odnosno umerena malaksalost i opšta teselna slabost i tremor registrovan kod 0,8% za mianserin, 4,7% amitriptilin, 2,2% SSRIs i 8,4% placebo. To znači da su ove neželjene reakcije veoma rete i znatno blaže kod minaserina nego kod drugih antidepresiva. U literaturi se navodi 11 kliničkih studija kraćeg tretmana minaserinom kod starijih osoba (51 do 90 godina sa dozama u rasponu od 20 do 125 mg/dan kod 269 ispitanika. U ovim kliničkim studijama nisu nadjene značajnije razlike u učestalosti neželjenih reakcija na minaserin kod kraćeg tretmana kod starije generacije pacijenata sa zadovoljavajućim opštim zdravstvenim stanjem. U postmarketinškim studijama mianserina koje se odnose na produženu terapiju ovim lekom, takodje su ovi problemi praćeni u velikom broju kliničkih studija. Ovde je posebna pažnja obraćena na sledeće neželjene reakcije: hematopoeza, javljanje konvulzija hepaticke funkcije, uticaj na apetit i promenu telesne težine i predoziranje.

Kada su u pitanju hematološke diskrazije SZO navodi sledeće termine: agranulocitoza, leukopenija, granulocito-penija, pancitopenia, aplastična anemija. Tako u periodu od 01.01. 1990 do 01.01.1995 u 154 izveštaja registrovane su hematološke diskrazije., od čega 77 % sa sumnjom na agranulocitozu sa proporcijom 1: 150.000 sa odredjenim varijacijama u pojedinim zemljama, npr. 1:13000 u Švedskoj, 1: 830 000 u Francuskoj, 1: 4100 na Novom Zelandu u periodu od 1.1.1985 do 1.1. 1990.godine. Veoma je teško dovesti u direktnu vezu antidepresivne u celini uključujući i mianserin sa pojavom agranulocitoze. Kada je u pitanju postmarketinško praćenje javljanja konvulzija navode se samo 23 slučaja u periodu od 1.1.1990 do 1.1.1995.godine sa proporcijom 1:500 000. Kod TCAs od 1:160 do 1: 1000, za SSRIs od 1:500 do 1: 1000 i to se odnosi pre svega na pacijente predisponirane konvulzijama ili se leče od hroničnih epileptičkih poremećaja ili su u pitanju hronični moždani organski psihosindromi (MOPS). Kod 250 pacijenata registrovani su hepaticki i bilijarni poremećaji od čega 95 u prvaj polovini 90-tih godina. Kada su u pitanju neželjena dejstva vezana za metaboličke i nutritivne poremećaje kod pacijenata koji su na tretmanu sa minaserinom samo kod 3 pacijenta utvrdjene su promene apetita i povećanje telesne težine kod pacijenata na produženom lečenju, ali ni to se ne može dovesti u direktnu vezu sa primenjem lekom ili je u pitanju simptom samog afektivnog poremećaja (21, 29, 30, 33, 36, 38, 49, 50, 62, 67, 74, 78).

VII TOKSIČNOST TOLVONA®

Kada su u pitanju intoksikacije i predoziranje sa minaserinom treba naglasti činjenicu da je rizik od tentamena i suicida kod afektivnih poremećaja veoma velik i kreće se oko 15% do 18%. Intoksikacijama medikamentima uključujući i mianserin samo je jedan od mnogobrojnih načina suicidalnog ponašanja. U periodu od 1990 do 1995.godine 11 miliona pacijenata tretirano je mianserinom u proseku oko 2 meseca sa prosečnom dnevnom dozom od 45mg/dan od čega je samo 7 slučajeva predoziranja minaserinom od toga dva sa fatalnim ishodom (Guze SB, Robins, E., 1970). Za sada ne postoje pouzdani podaci o toksičnom dejstvu mianserina na čoveka. Ovo nije potvrđeno u eksperimentalno-kliničkim studijama koje ukazuju u celini da je mianserin slabo toksična supstanca. Isto tako ispitivanja teratogenog i embriopatogenog dejstva mianserina, koje je vršeno na više

vrsta eksperimentalnih životinjama, nisu dokazala da mianserin poseduje ova svojstva, No i pored toga lek se ne preporučuje u graviditetu pak čak i u periodu laktacije premda se samo 0,2% od unete doze leka eliminiše preko majčinog melka.

Osustvo kardiotskičnog dejsta mianserina objašnjava i pondošljivost organizma kod izuzetno visokih doza u slučaju zadesnih ili suicidalnih predoziranja. Za razliku od tricikličnih antidepresiva, mianserin je, uopšte, u velikoj meri rezistentan na predoziranje, tokom koga se javlja pospanost, ali nema srčane aritmije, konvulzija, kome i drugih toksičnih efekata kao npr. kod TCAs. Zbog toga izuzetno visoke letalne doze mianserina (1000 puta veće od terapijskih) i u poslednje vreme ovi parametri se definišu kao tzv. Letalni toksični index (LTI), što znači broj smrtnih slučajeva na milion preskripcija nekog leka. Tako za mianserin LTI indeks iznosi 4,96 a za amitriptilin 49,59 na milion preskripcija ovih lekova. Ove činjenice imaju ogroman praktični značaj jer predstavljaju osnovni element sigurnosti u ovoj inače delikatnoj oblasti psihopatologije u kojoj uvek postoji potencijalni suicidalni rizik. Ne postoji specifičan antidot. U slučaju intoksikacije treba primeniti opšte mere, monitorig vitalnih funkcija i simptomatsku terapiju (1,4, 8, 14, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 34, 38, 45, 55, 61, 64, 69).

VII KLINIČKI ZNAČAJ INTERAKCIJE TOLOVONA SA DRUGIM LEKOVIMA

Istovremena upotreba mianserina sa *barbituratima* se ne preporučuje zbog pojačanja centralnog depresivnog delovanja. S druge strane zajednička upotreba mianserina i *benzodiazepina* nije pokazala nikakve zabrinjavajuće efekte.

Mianserin ne treba koristiti u kombinaciji sa *inhibitorima monoaminoooksidaze (MAO inhibitori)* s obzirom da se postoji dovoljno studija koje bi pokazale efekte zajedničke primene. Ova kombinacija se uglavnom koristi u tretmanu farmakorezistentnih depresija.

Pokazano je da *alkohol* potencira poremećaj psihomotornih aktivnosti aktivnosti prilikom primene mianserina i to naročito na početku tretmana (Sepla, 1997, Jakulić S i sar., 1995). Zbog toga treba izbegavati uzimanje alkohola tokom tretmana mianserinom.

Potrebna je odredjena opreznost i pažljivo praćenje bolesnika koji uzimaju *antihipertenzive* s obzirom na mogućnost koja nikad nije dokazana (Coppen, Ghose, Swade et al, 1878, Jakulić S i sar, 1995) da mianserin može aktivirati preuzimanje tiramina od strane perifernih noradrenergičkih neurona Elliot i sar (Elliot, Whiting, Reid 1983, Elliot, Melen, Sumner et al, 1983) su pokazali da mianserin ne antagonizuje efekte *klonidina* i *metildope* akutne i ili hronične administracije, primene leka. Takodje je pokazano da mianserin ne utiče na efekat *propranolola*, *betanidina*, *gvantidina* i *kombinacije propranolola* i *hidralizina* (Burgess, Turner, Wadsworth 1978). Ne preporučuje se upotreba mianserina sa *fenitoinom*. Što se ostalih *antiepileptika* tiče potrebno je pažljivo pratiti pacijenta i u zavisnosti od njegovog stanja prilagoditi dozu antiepileptika. Ne postoje klinički značajne interakcije između mianserina i antikoagulansa, npr. fenpropukumen (Kopera et al, 1978), (4, 7, 14, 18, 22, 23, 28, 32, 43, 64, 65, 69).

VIII LITERATURA

1. Ahdieh H: A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients, Organon Scientific development Group, *Relase Report No 2566, (protocol No 001-034), 1990.*,
2. Altamura, AC, Mauri MC, Rudas et al: Clinical activity and tolerability of trazodone, mianserin and amitriptyline in elderly subjects with major depression; a controlled multicenter trial, *Clin Neuropharmacol, 12 (suppl 1):25-33, 1989.*,
3. Barnes NM, Sharp T: "A review of central 5-HT receptors and their funct in: *Neuropsychopharmacology, Vol 38:1089-1152, 1999.*,
4. Bazire, S: Psychotropic drug directory 2004, The profesional pocket hanbook and aide memeorie, *Quae Boks Division, 2004, 40, 240.*,

5. Blaha L Pinder RM, Stuelemeijer, SM: Double blind comparative trial of mianserin versus clomipramin, *Curr Med Res Opin*, 6, suppl 7:99-106, 1980.,
6. Blier P, De Montigny C, Chaput Y: Modifications of the serotonin system by antidepressant treatments. Implications for the therapeutic response in major depression, *J Clin Psychopharmacol*, 7 (suppl 6):245S-35S, 1987.,
7. Bennic EH, Khan MC, Tyrer SP et al: Comparison of trazodone and mianserin in depressive illness, *Curr Med Res Opin*, 9: 253-258, 1984.,
8. Bloom F.E. and Kupfer D.J. (eds): Psychopharmacology: the fourth generation of progress, *Raven Press*, 1995.,
9. Bohaček N i sar: Terapijsko delovanje i nuspojave tricikličnih tetracikličnih antidepresiva. Usporedni dvostruko- slijepi pokus amitriptilina i mianserina, *Acts med jug*, Vol 30:425-440, 1976.,
10. Bout SF, Timmer CJ, Veen F: Metabolism of 14C-labelled Org 94 in male and female volunteers. Blood and plasma levels and excretion of radioactivity, *Organon Scientific development Group, Release Report No 241*, 1973.,
11. Braconneir RJ, Cole JO, Ghazvinian S: *The therapeutic profile of mianserin in mild elderly depressive*, *Psychopharmacol Bull*, 17:129-31, 1981.,
12. Burgess CD, Turner P, Wadsworth J: Cardiovascular responses to mianserin hydrochloride: A comparison with tricyclic antidepressant drugs, *Br J Clin Pharmacol*, 5: 21S- 28S, 1978.,
13. Burrows GD, Davies B, Hamer A et al: effect of mianserin on cardiac conduction, *Med J Aust*, 2:97-98., 1979.,
14. Carman JS, Ahdieh h, Wyatt-Knowels E: A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients, *Psychopharmacol bull*, 27:135-139., 1991.,
15. Cohen M: A long-term placebo-controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients, *organon Scientific development Group, release Report No3096, (protocol No 001-042), 1992.*,
16. Coppin A, Ghose K, Swade C et al: Effect of mianserin hydrochloride on peripheral uptake mechanism for noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in man, *Br J Clin Pharmacol* 5 (suppl 1): 135-175, 1978.,
17. De Boer T, Ruigt GSF.: The selective α_2 adrenoreceptor antagonist mirtazepine (Org 3770) enhances noradrenergic and 5-HT-mediated 1A serotonergic neurotransmission, *CNS Drugs*, 4(supl.,1): 29-38., 1995.,
18. Delbressine LPC, Moonen MEG, Karspesen FM: Biotransformation of mianserin in laboratory animals and man, *Xenobiotica*, 22:227-236, 1992.,
19. Dodig G: Antidepresivi, u: Lokar J. (urednik) Psihofarmakologija, *Medicinska knjiga Beograd-Zagreb*, 88-117, 1990.,
20. Elliott HL, McLean K, Sumner DJ et al: Absence of an effect of mianserin on the actions of clonidine or methyl dopa in hypertensive patients, *Eur J Clin Pharmacol* 24:15-19, 1983.,
21. FDA, Division of neuropharmacology. *Supplementary suggestions for preparing an integrated summary of information in an original submission and for organizing information in periodic safety updates*, 1987.,
22. Feighner JP: A controlled study of mianserin in moderately to severely depressed outpatients, *Organon scientific Development Group, Release report No 3084 (protocol No 001-032), 1991.*,
23. Frozer F: Pharmacology of Antidepressants, *Clinical Psychopharmacology*, 17:(2), 1997.,
24. Guy W, McEvoy JM, Ban TA et al: A double-blind clinical trial of mianserin vs. amitriptyline: differentiation by adverse symptomatology, *Pharmacotherapy* 3: 45-51, 1983.,
25. Guze SB, Robins E: Suicide and primary affective disorders, *Br J Psychiatry*, 117: 437-438, 1970.,
26. Harrington R: Depressive Disorder in Childhood and Adolescence, *Wiley*, 1995.,
27. Heny JA, Antano CA: Suicide and fatal antidepressant poisoning, *Eur J Med*, 1:343-348, 1992.,

28. Horn JM, Wiggins LS, Panagides J et al: Pharmacokinetics of mianserin in young healthy subjects receiving escalating daily doses (30,60, 120, and 180 mg), *Organon scientific Development Group, Release Report No 3896 (protocol No 001-047),1994.*,
29. Inman WHW: Blood disorders and suicide in patients taking mianserin or amitriptyline, *Lancet, July 9:90-92.,1988.*,
30. Jakulić S i Lazić D: tretman glavobolje mianserinom, *Psihijatrija danas, 23(3): 219-230, 1991.*,
31. Jaskari MO: Observations on mianserin in the treatment of 7: 128-131, 1980.,obsessive neuroses, *Curr Med Res Opin , 6, supp 1*
32. Jašović-Gašić M i sar: *Depresija u shizofreniji, Beograd, 1998.*,
33. Jakulić S, Miljević Č, Damjanović A i Rašković S: Miansan® minaserin (*Priručnik za svakodnevnu upotrebu*), "Zorka-Farm" Šabac- Beograd, 1995.,
34. Janicak PG, Davis JM, Preskorn SH et al: Principles and practice of psychopharmacology, *Williams and Wilkins, Baltimore, 227-232, 528,1993.*,
35. Jick SS, Jick H, Knauss TA et al: Antidepressants and convulsion, *J Clin Psychopharmacol 12:241-245,1992.*,
36. Kaplan , H.I.and Sadock B.J.: Pocket handbook of psychiatric drug treatment, *Williams & Wilkins,Baltimore,1993.*,
37. Kažić T. Gotovi lekovi, *Integra, Beograd, 2005.*,
38. Kopera H: Anticholinergic and blood pressure effect of mianserin, amitriptylin and placebo, *Br J Clin Pharmacol 5:29S-34S,1978.*,
39. Langer SZ: Presynaptic regulation of monoaminergic neurons, in: Meltzer HY (ed), *Psychopharmacology, The Third Generation Of Progress, Raven Press, New York, 151-157, 1987.*,
40. La Pia S, Giorgio D, Ciriello R et al: Evaluation of the efficacy , tolerability and therapeutic profile of fluoxetine versus mianserin in the treatment of depressive disorders in the elderly,*Cur Thre Res, 52:847-858, 1992.*,
41. Laury Tzen L, Clemmensen L, Klysner R et al: Combined treatment with imipramine and mianserin. A controlled pilot study,*Pharmacopsychiatry,25:182-186.,1992.*,
42. Leonard B.E.: Fundamentals of psychopharmacology, *John Wiley & Sons, Chichester, 1997.*,
43. Lokar J.: Antidepresivi u općoj praksi, "Lek", *Ljubljana, 3-4, 1986.*,
44. Maguire KP, Norman, TR, Burrows GD et al: A pharmacokinetic study of mianserin, *Eur J Clin Pharmacol 21: 517-520, 1982.*,
45. Medhus A, Haskestad S, Tjemslund L: Mianserin added to tricyclic antidepressants in depressed patients not responding to a tricyclic antidepressant alone. A randomized, placebo-controlled, double-blind study, *Nor J Psychiatry, 48:355-358,1994.*,
46. Mihajlović G, Janković MS, Timotijević I i Djukić-Dejanović S: Depresije i individualizacija doziranja antidepresiva, *Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, 17-26, 2002.*,
47. Milovanović D, Milovanović S i sar.: Klinička psihofarmakoterapija, V dopunjeno i preradjeno izdanje, "Barex", *Beograd, 120-121, 2005.*,
48. Miljević Č, Lazić D, Simić D i sar: Mianserin u tretmanu psihotične depresije - poredjenje velikih doza (3x60 mg) i uobičajenih (3x 30 mg), *X Kongres psihijatara Jugoslavije, Niš, 25-29.10.1995.*,
49. Möller HJ, Riehl T, Dietzfelbinger T et al: A controlled study of the efficacy and safety of mianserin and maprotiline in outpatients with major depression, *Internal Clin Psychopharmacol 6:179-192,1991.*,
50. Möller M, Thayssen P, Kragh-Sørensen P et al: Mianserin Cardiovascular effects in elderly patients, *Psychopharmacology, 80:174-177,1983.*,
51. Monro P, Swade C, Coppen A: Mianserin in the prophylaxis of migraine: a double-blind study, *Acta Psych Scand, 72: (suppl 320): 98-103, 1985.*,
52. Moon CAL, Jesinger DK: The effects of psychomotor performance of fluoxetine versus mianserin in depressed patients in general practice, *J Clin Pract, 45:259-262, 1991.*,

53. Morgan K, Oswald I, Borrow S et al: Effects of a single dose of mianserin on sleep, *Br J Clin Pharmacol*, 10:525-526,1980.,
54. Muijen M, Roy D, Silverstone T et al: A comparative clinical trial of fluoxetine, mianserin and placebo in depressed outpatients, *Acta Psychiat Scand* 78:384-390,1988.,
55. Murphy JE and Bridgman KM: A comparative clinical trial of mianserin (Norval) and amitriptyline treatment of depression in general practice, *Br J Clin Pharmacol*. 6: (3): 199-206, 1978.,
56. Nawishy S, Dawling S: Kinetic interaction of mianserin in epileptic patients on anticonvulsant drugs, *Br J Clin Pharmacol* 13:612-613,1982.,
57. Nelson J.C.(ed): Geriatric psychopharmacology, Marcel Dekker, Inc, 1998.,
58. Oliè JP, Cousin FR: A double-blind group comparison of mianserin and fluoxetine in the treatment of depressive patients, *Acta Psychiat Scand*, Tome IV, No 5, June, 1991.,
59. Otani K, Sasa H, Kaneko S et al: Steady-state plasma concentration of mianserin and its major active metabolite, desmethylmianserin, *Ther Drug Monit* 15:113-117, 1993.,
60. Paunović RV: Spekter antidepresiva za savremenu kliničku praksu, *Psihijatrija danas, Beograd, Supl.1, Vol.1, Br 1:5-16,2000.*,
61. Pawels PJ: Diverse signalling by 5-hydroxytryptamine (5-HT) receptors, *Biochem Pharmacol* Vol.32:1743-1750,2000.,
62. Paunović VR i Babinski T: Kateholamini, u: Paunović VR i Babinski T: Biološka psihijatrija I, Molekularna osnova mentalnih procesa, *Medicinski fakultet u Beogradu, Beograd, 159-195.,1995.*,
63. Peet M and Behagel H: A decade of scientific development, *Br J Clin Pharmacol*, 5: 55-95,1978.,
- line in the *t Med Res*,
64. Pinder RM: The Pharmacologic Rationale for the Clinical Use of Antidepressants, *Journal of Clinical Psychiatry*, 58:111, 501-508, 1997.,
65. Poleksić LJ,J: Mianserin u psihogerijatrijskoj praksi, *Engrami, Beograd, 1:73-80,1985.*,
66. Poleksić J i Milovanović D: Terapija depresivnih stanja (Iskustva sa miansanom), "Zorka", Šabac, 57-59,1983.,
67. Phanjoo AL, Wonnacott S, Hodgson A: Double-blind comparative multicentre study of fluoxetine and mianserin in the treatment of major depressive episode in elderly people, *Acta Psychiat Scand*, 83:476-479,1991.,
68. Prescott S, Flockhaert D: Guide to psychotropic drugs interactions, *Primary Psychiatry*, Vol.11,2:39-60, 2004.
69. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi, "Terapijske smernice za lečenje depresije, u: Nacionalni vodič, Medicinski fakultet u Beogradu, Ministarstvo zdravlja Republike Srbije i CIBID,2004.,
70. Rudorfer MV, Manji HK, Potter WZ: Comparative tolerability profiles of the newer versus older antidepressants, *Drug Safety*, 10:18-46, 1994.,
71. Schifano F, Garbin A, Ranesto V et al.: A double-blind comparison of mianserin and maprotiline in depressed medically ill elderly people, *Acta Psychiat Scand*, 81: 289-294,1990.,
72. Seppälä T: Psychomotor skills during acute and two-week treatment with mianserin (Org GB 94) and amitriptyline, and their combined effects with alcohol *Ann Clin Res*, 9: 66-72,1977.,
73. Schatzberg AF, Cole JO and DeBattista C: Manual of Clinical Psychopharmacology, 4th ed, American Psychiatric Press,(APA), Washington DC, 89, 2003.,
74. Schatzberg, A.F. and Nemeroff C.F.(Eds): Tekstbook of psychopharmacology, 2nd edition, *American Psychiatric press, Inc., Washington DC.,1998.*,
75. Siegfried K and O'Connell M: Cognitive and psychomotor effects of different antidepressants in the treatment of old age depression, *Int Clin Psychopharmacol*, 1: 231-243,1986.,
76. Simić S, Simić G, Krstić B: primena mianserina kod šizofrenih bolesnika, *Zorka-Pharma, Šabac,1994.*,
77. Stahl SM: Psychopharmacology of Antidepressants, *Martin Dunitz*, 61-69,86, 1997.,
- 78 Stahl M. Stephan: Essential Psychopharmacology of Depression and Bipolar Disorders, *Cambridge University press*, 119-120,2000,

79. Swift CG, Swift MR, Triplady B: "First-dose" response to mianserin effects of age, *Psychopharmacology*, 96:273-276, 1988.,
80. Tiler J, Maguire K, Davies B: A sequential double blind controlled study of moclobemide and mianserin in elderly depressed patients, *Int J Geriatr Psychiatry*, 5:199-204, 1990.,
81. Timmer CJ, Pourbaix S, Desager JP et al: Absolute bioavailability of mianserin tablets and solution in healthy humans, *Eur J Drug Metabol Phar*(4): 315-323, 1986., *macokinet: 10*
82. Timotijević I: Principi psihofarmakoterapije, *Institut za mentalno zdravlje, Beograd*, 73, 1998.,
83. Tomey WP, Buckley MP, Okelly et al: Absolute bioavailability of mianserin tablets and solution in healthy humans, *Eur J Drug Metab Pharmacocinet*, 10:315-323, 1986.,
84. Uzun S., Kozumplik O, Mimica N. i Flolnegović-Šmalc V.: Nuspojave psihofarmaka, *Medicinska naklada Zagreb i Psihijatrijska bolnica "Vraspče"*, Zagreb, 28-36, 51, 2005.,
85. Vaisanen E, Nummikko-Pelkonen A, Slade PD: Comparative double blind trial of mianserin hydrochloride (org GB-94) in the treatment of obsessional states, *J Int Med Res*, 5: 189-291, 1977.,
86. Varagić V i Milošević M:
Farmakologija, XIX, prerađeno i dopunjeno izdanje, *Elit-Medica, Beograd*, 120, 2004.,
87. Vorstenbosch CG: Van de Binding of org GB 94, to human plasma proteins, *Organon Scientific Development Group, release Report No 1755*, 1985.,
88. Walsh, B.P.: Child psychopharmacology, *American Psychiatric press Inc., Washington DC*, 1998.
89. Wilcox CS, Cohn JB, Katz BB et al: A double-blind, placebo-controlled study comparing mianserin and amitriptyline in moderately depressed outpatients, *Int Clin Psychopharmacol* 9:271-279, 1994.
91. Živković Dj: Preteći efekti i komplikacije kod primene mianserina, *Engrami, Beograd*, 1: 81-86, 1995.