

Snášenlivost antidepresiv, jejich multimodální působení a mechanismy jejich nežádoucích účinků

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.

Farmakologický ústav LF Brno

Antidepresiva představují základní a efektivní terapeutický přístup nejen v léčbě depresivní poruchy, ale v rámci komedikace i v řadě jiných neuropsychiatrických onemocnění. V rámci tohoto přehledového článku jsou shrnuty nejčastější nežádoucí účinky nejčastěji používaných antidepresiv v České republice. Tyto nežádoucí účinky mají většinou zcela logické vysvětlení na základě jejich receptorového profilu, popř. farmakokinetiky. V tomto kontextu jsou sumarizovány i výhody a nevýhody těchto vybraných nejběžněji používaných antidepresiv především z pohledu snášenlivosti a aditivních efektů.

Klíčová slova: antidepresiva, snášenlivost, trazodon, mirtazapin, vortioxetin, venlafaxin, SSRI.

Tolerability of antidepressants, their multimodal effects and mechanisms of their side effects

Antidepressants represent an essential and effective therapeutic approach in treating depressive disorders and many other neuropsychiatric diseases. This review article summarizes the most common side effects of the most frequently used antidepressants in the Czech Republic. These side effects usually have a rational explanation based on their receptor profile or pharmacokinetics. In this context, the advantages and disadvantages of these selected antidepressants are summarized, especially in terms of tolerability and additive effects.

Key words: antidepressants, tolerance, trazodone, mirtazapine, vortioxetine, venlafaxin, SSRI.

Velká depresivní porucha je celosvětově jednou z nejčastějších psychiatrických poruch. Přes nesporné úspěchy nefarmakologických přístupů představují antidepresiva základní a efektivní terapeutický přístup. Hledají se nová léčiva, nové možnosti a mechanismy zásahu do neurobiologie deprese, dokladem jsou např. glutamatergní mechanismy působení využitelné i v klinické praxi. Nezbytným základem je však efektivní a smysluplné využití doposud známých léčiv, při znalosti jejich výhod a nevýhod napříč jednotlivými skupinami. V rámci tohoto článku jsou sumarizovány výhody a nevýhody především z pohledu snášenlivosti, aditivních a pleiotropních efektů nejčastěji používaných antidepresiv v České republice. Do porovnání bylo zahrnuto 8 nejčastěji předepisovaných antidepresiv, s počtem definovaných den-

ních dávek nad 5 mil /rok dle Automatizovaného Informačního Systému Léčivých Přípravků (AISLP) za r. 2020. Jedná se tedy o sertralin, escitalopram, citalopram, venlafaxin, mirtazapin, trazodon, paroxetin a vortioxetin.

Mezi nejčastěji používanými antidepresivy jsou hned 4 zástupci skupiny SSRI (sertralin 64,5 mil DDD, escitalopram 63,4 mil DDD, citalopram 32,9 mil DDD, paroxetin 8 mil DDD), dále pak venlafaxin (SNRI) s 29,6 mil DDD, mirtazapin (NaSSA) s 19,1 mil DDD, trazodon (SARI) s 14,5 mil DDD a vortioxetin s 6 mil DDD. Dle spotřeby pak následuje fluoxetin, agomelatin a další (1).

Zařazení právě těchto antidepresiv dle kritéria spotřeby není překvapením a je odrazem aktuálních klinických doporučení.

Receptorové profily vybraných léčiv se mezi skupinami v zásadě dosti liší, základní charakteristika a receptorové profily jsou shrnuty přehledně v tabulce 1. Z tohoto pohledu je nutné odlišit antidepresiva ze skupiny selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) od ostatních, která jsou svým účinkem v mnohých ohledech specifická. Jako zcela zásadní se jeví jejich receptorový profil, tedy afinita k jednotlivým typům a podtypům receptorů pro neurotransmitery a transportéry (Tab. 1). Je nutno brát v potaz, že dávková (resp. koncentrační) selektivita se uplatňuje u řady z nich. Jednotlivé receptorové aktivity se zapojují v závislosti na dávce, resp. koncentraci. Tuto závislost účinku na dávce je možno snad nejlépe ilustrovat na případě trazodonu. Nejvyšší dávky (cca 75 mg)



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:
doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D., jurica@med.muni.cz
Farmakologický ústav, Kamenice 5, 625 00 Brno

Psychiatr. praxi 2022; 22(3): 150–156
Článek přijat redakcí: 6. 8. 2021
Článek přijat k publikaci: 6. 9. 2021

jsou schopné ze 100 % antagonizovat 5HT_{2A} receptory (koncentrace cca 10× Kd) a z více než 50 % antagonizují α₁ a H₁ receptory – což se projeví pouze hypnotickým účinkem. V dávkách okolo 150 mg pak trazodon antagonizuje i 5HT_{1A} a α₂ receptory, čímž je dosaženo anxiolytického účinku. I tyto dávky ovšem inhibují serotoninový transportér (SERT) jen asi z 50 %, přičemž pro plný antidepressivní účinek je třeba téměř kompletní blokáda SERT. Tu vyvolá až dávka okolo 300 mg, a při této dávce jsou antagonistizovány i receptory 5HT_{2C} (2). Na rozdíl od poměrně neselektivního zvýšení serotoninu, ke kterému dochází po silnější blokáde SERT při podání SSRI, ale nejsou stimulovány všechny serotoninergní receptory (tedy i 5HT_{2A}, 5HT_{2C}, 5HT₃). Naopak při vyšších dávkách jsou tyto receptory již blokovány, a tak se neprojeví ani typické nežádoucí účinky neselektivního zvýšení serotoninu na synapsích (níže popisované nežádoucí účinky) (2–5).

Multifunkčnost a multimodalita

Multifunkční antidepressiva popisuje Stahl jako léčiva s vícero mechanismy působení (6) (myšleno na vícero neurotransmiterových systémů) – tedy např. inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a inhibice zpětného vychytávání serotoninu. Vedle toho se používá i pojem multimodalita – ve smyslu vícero způsobů ovlivnění konkrétního neurotransmiteru (např. inhibice zpětného vychytávání a zároveň receptorový

antagonismus). V praxi tedy máme jak léčiva multifunkční s 1 „módem“ působení (např. inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu – SNRI, dále agomelatin, mirtazapin) i multifunkční a zároveň multimodální (např. vortioxetin nebo trazodon – inhibice SERT + antagonismus na α₁, α₂, H₁, HT_{2A} a 5HT_{2C} + agonismus/parciální agonismus na 5HT_{1A} receptorech v případě trazodonu a inhibice SERT + antagonismus 5HT₇, 5HT₃ + parc. agonismus 5HT_{1A} + 5HT_{1B} v případě vortioxetinu). Logicky se můžeme ptát, jestli vlastně většina antidepressiv není multimodálních nebo „alespoň“ multifunkčních – zvláště při vyšších dávkách. Více mechanismů účinku, které ovšem vedou spíše k nežádoucím projevům (např. inhibice dopaminového transportéru (DAT) a SERT + antagonismus na M receptorech), ale stěží označíme jako „multifunkční“, spíše bývají označovány jako „dirty drugs“. Multifunkční mechanismy jsou spíše ty, které se projeví při běžných terapeutických dávkách žádoucím (antidepressivním, anxiolytickým, antipsychotickým) účinkem – např. inhibice SERT + antagonismus 5HT_{2A}, 5HT_{2C} (6). Díky svému receptorovému profilu mohou být multifunkční antidepressiva svým způsobem flexibilní (např. mirtazapin u komorbidit deprese a nespavosti, popř. sex. dysfunkcí, podobně i trazodon může být použit s výhodou při různém dávkování u několika situací: deprese – insomnie, agitovanost/úzkost, obavy ze vzestupu hmotnosti).

Rychlost nástupu účinku

Jako obvyklá latence nástupu antidepressivního efektu se udává doba 4–6 týdnů, velkou výjimkou v tomto ohledu je esketamin. Toto zpoždění je pravděpodobně dáno receptorovými změnami, konkrétně desenzitizací 5HT_{1A} receptorů (11). Opožděný nástup účinku má negativní důsledky, zejména v úvodu léčby, kdy se současně mohou projevit některé akutní nežádoucí účinky, jako je agitovanost a neklid spojený především se skupinou SSRI. Jistě jsou ale i vážnější negativní dopady, jako například zvýšené riziko pokusů o sebevraždu, psychosociální dysfunkce a špatná kvalita života.

Již téměř 10 let se nicméně objevují zprávy o rychlejšímu nástupu účinku u některých antidepressiv, navíc alespoň částečné odpovědi je dosaženo někdy již po 2 týdnech, rozhodnutí o pokračování nebo změně terapie je možno učinit již dříve než po 6 týdnech. Např. u escitalopramu se uvádí, že jeho účinek nastupuje v porovnání s jinými SSRI o něco rychleji, patrně v důsledku alosterické inhibice SERT (12). Rychlý nástup účinku souvisí jednak s eliminačním poločasem (souvislost s ustanovováním hladin steady state) a jednak se schopností antagonistizovat 5HT_{2C} receptory (13). To ostatně potvrzují i recentně publikované práce ukazující, že antidepressivní účinek může v případě správně nastavené dávky trazodonu nastoupit již po 1 týdnu (10). Na rychlejšímu nástupu účinku má pravděpodobně podíl i antagonismus 5HT₇

Tab. 1. Receptorové profily vybraných antidepressiv (1, 7–10)

	sertralín	escitalopram	citalopram	venlafaxin	mirtazapin	trazodon	paroxetin	vortioxetin
SERT	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	○	⊙	⊙⊙⊙	⊙⊙
NET	○/⊙	○	○	⊙⊙⊙	○	○	⊙	○
DAT	⊙	○	○	○/⊙	○	○	○/⊙	○
5HT _{1A}	○	○	○	○	○	●●/○○	○	●●/○○
5HT _{1B}	?	?	?	?	?	?	?	○○
5HT _{1D}						⊙⊙		⊙⊙
5HT _{2A}	○	○	○	○	⊙⊙	⊙⊙⊙	○	?
5HT _{2B}	○	○	○	○		⊙⊙	○	?
5HT _{2C}	○	○	○	○	⊙⊙	⊙	○	?
5HT ₃	?	?	?	?	⊙	⊙	○	⊙⊙⊙
5HT ₇	?	?	?	?	?	⊙	○	⊙
H ₁	○	○	○/⊙	○	⊙⊙⊙	⊙⊙⊙	○	?
M-AChR	○/⊙	○	○	○		○	⊙	?
α ₁	○/⊙	○	○	○		⊙⊙⊙	○	?
α ₂	○*	○	○	○	⊙	⊙	○	?

⊙ antagonist/inhibitor, ○ parc. agonista, ● agonista, ○ bez afinity, ? není známo, * 480 nM

receptorů (trazodon, vortioxetin), který vyvolává i změny v glutamatergní transmissi (prostřednictvím ovlivnění GABA-ergních interneuronů), ke kterým dochází až po dlouhodobém podávání antidepresiv (14, 15).

Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (NÚ) jsou mnohdy limitací farmakoterapie. Zejména jejich náhlý nástup zpočátku terapie, zvláště pokud na ně nebyl pacient dostatečně upozorněn a nebyly mu vysvětleny podrobnosti (např. že některé z nich postupem času alespoň zčásti odezní), mohou pacienta odradit od dalšího užívání a obecně snižovat compliance. Vedle toho mohou být samozřejmě NÚ přímo nebezpečné a ohrozit pacienta, a tak limitují u rizikových skupin možnost použití (např. predispozice k srdečním arytmiím, těžká obezita s vysokým kardiometabolickým rizikem apod.). Proto jsou níže uvedeny nejčastější/nejvíce problematické NÚ antidepresiv se zaměřením na jejich farmakodynamiku.

Úzkost, agitovanost

Agitovanost, nervozita a úzkost může být patrná zejména při zahájení terapie tricyklickými antidepresivy a SSRI/SNRI. Tento nežádoucí účinek může narušit pacientovu důvěru v úspěšnou terapii a obdobně jako sexuální dysfunkce tak může výrazně zhoršit compliance. Prevalence tohoto typu nežádoucích účinků se uvádí v širokém rozmezí 4–65 %, přičemž do tohoto klastru nežádoucích účinků bývá řazena široká paleta projevů – nervozita, neklid, úzkost, panické ataky i nespavost (16). Z dosavadních zkušeností se ukazuje, že syndrom nervozity / úzkosti má časný nástup, avšak jestli příznaky přetrvávají, je nejasné. V jedné prospektivní kontrolované studii na 308 pacientech se ukázala nejvyšší incidence nervozity/úzkosti u paroxetinu, sertralinu a fluvoxaminu (17).

Oproti tomu mirtazapin, vortioxetin i trazodon tyto nežádoucí účinky typicky nepřinášejí (1) a naopak se u nich prokázal anxiolytický účinek.

Přestože trazodon není indikován k léčbě úzkostných poruch, vykazuje anxiolytické působení, které je dané především jeho 5HT_{1A} agonistickým a snad i α_2 antagonistickým působením (2, 18). Aktivaci 5HT_{1A} a anxiolytickému účinku odpovídá dávka okolo 150 mg denně. Pokud je dávka ještě vyšší (okolo 300 mg denně), dostaví se i blokáda 5HT_{2A} a 2C receptorů, což

může anxiolytický účinek ještě posílit, ve vyšším dávkování se pak přidává i antagonismus 5HT₇ receptorů. Podobným dokladem podporujícím tyto teorie je i receptorový profil vortioxetinu, zejména antagonismus 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1D}, parciální agonismus 5-HT_{1B} a agonismus 5HT_{1A} (19).

Vzestup hmotnosti

Jedním z nežádoucích účinků antidepresiv je zvýšení hmotnosti interakcí s centrálními mechanismy regulujícími příjem potravy a chuť k jídlu. Rozdíly v přírůstku hmotnosti mezi antidepresivy se připisují rozdílným účinkům na serotonergní, dopaminergní, noradrenergí, histaminergní a cholinergní systémy. Zvýšení hmotnosti po mirtazapinu (z vybraných antidepresiv jednoznačně nejvyšší potenciál) je přičítáno jeho antagonismu vůči α_2 adrenoreceptorům, především jeho vysoké afinitě k H₁ histaminergním receptorům. Částečně se vzestup hmotnosti vysvětluje také antagonismem 5-HT_{2C}, jakož i jeho nízké afinitě k dopaminergním receptorům D₁ a D₂ (20, 21). Blokáda histaminergních receptorů se odráží ve snížení pocitu sytosti a zvýšenému cravingu po sacharidové potravě, což se podobně jako snížená dopaminergní transmise promítne ve zvýšeném příjmu potravy a následně ve zvýšení tělesné hmotnosti (22). Dle podrobné analýzy antidepresiv s ohledem na vzestup hmotnosti z r. 2016 se jako nejpodstatnější jeví právě afinita k H₁ receptorům, která je asociována se vzestupem hmotnosti nejsilněji (20). Část přírůstku hmotnosti může navíc odrážet zlepšení nálady v případě, že jedním ze známek deprese je úbytek hmotnosti před léčbou. Zvýšení tělesné hmotnosti se však může promítnout i do vyššího kardiovaskulárního rizika. V případě mirtazapinu se objevují kazuistiky, ale i prospektivní randomizované studie (n = 50) ukazující na zvýšení triglyceridů a celkového cholesterolu (23) a tedy celkového kardiovaskulárního rizika. Oproti tomu se minimálně v jedné studii nepotvrdilo zvýšení glykemie při terapii mirtazapinem, autoři nabízejí jako možné vysvětlení pokles kortizolu v průběhu terapie, ovšem pro svoji hypotézu nepředstavili žádná podpůrná data (24).

U ostatních antidepresiv se zmínky o vzestupu hmotnosti objevují spíše raritně (1, 22). Z pohledu celkového kardiovaskulárního rizika patří mezi rizikové spolu s mirtazapinem i pa-

roxetin a citalopram, mezi středně rizikové pak escitalopram a sertralin. Multimodální antidepresiva jsou v tomto ohledu bezpečnější (trazodon, vortioxetin) (22).

Poruchy sexuálních funkcí

Sexuální dysfunkce jsou relativně častým nežádoucím účinkem SSRI nebo SNRI a řada z nich se týká jak mužů, tak i žen (25). Mezi popisované účinky patří poruchy ejakulace (především ejakulační zpoždění), poruchy orgasmu, erektilní dysfunkce, snížené libido, v případě SSRI byly také hlášeny případy priapismu a snížená citlivost penisu. Tyto nežádoucí účinky jsou připisovány především neselektivnímu serotonergnímu působení, které zahrnuje i aktivaci 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů. Zvýšení serotoninu tedy může ovlivnit další hormony a neurotransmitery podílející se na sexuálních funkcích – prostřednictvím ovlivnění dopaminergní signalizace a také nepřímo i zvýšením prolaktinu (26). K potvrzení této teorie přispívá i studie s flibanserinem, léčivem recentně registrovaným původně pro terapii sexuálních dysfunkcí, s mechanismem účinku na podkladu antagonismu 5HT_{2A,B,C} receptorů, D₄ receptorů a agonismem 5HT_{1A} receptorů. Teorie i klinické zkušenosti dokládají, že trazodon je v tomto ohledu selektivní a blokáda 5HT_{2A} a 5HT_{2C} receptorů těmto nežádoucím účinkům předchází, resp. jim dokáže bránit (27, 28), podobně byl s úspěchem zkoušen i mirtazapin (29). Přestože i u vortioxetinu se nežádoucí účinky tohoto typu při vyšším dávkování běžně uvádějí, existují i doklady o zlepšení oproti escitalopramu při posuzování pomocí dotazníku CSFQ (Changes in Sexual Functioning Questionnaire) (30).

U trazodonu se nicméně v literatuře objevují zmínky o priapismu jako možném nežádoucím účinku, s neznámou frekvencí výskytu. Mechanismem je pravděpodobně interference s penilní detumescencí řízenou adrenergickým systémem – tedy vlivem jeho alfa₁ adrenergického účinku. Frekvence výskytu není známa; objevuje se však spíše při kombinaci s jinými léčivými s alfa₁ adrenergickým působením nebo při předávkování (31–33). Mezi faktory predisponující k priapismu patří např. srpkovitá anémie, mnohočetný myelom, leukémie, dysfunkce autonomního nervového systému a hyperkoagulační stavy nebo koagulopatie obecně, popř. některé anatomické deformace penisu (3).

Emoční oploštění

Od počátku 90. let se diskutuje o možném snížení nejen negativního vyjádření emocí, ale o celkovém emočním oploštění při terapii SSRI (34). Nyní víceméně panuje shoda, že nežádoucím důsledkem neselektivního působení SSRI je snížení pozitivních i negativních emocí a celková emoční oploštělost nebo apatie (35, 36). Emoční oploštění se uvádí poměrně překvapivě i u antidepresiv SNRI (duloxetin, venlafaxin, desvenlafaxin) (37). Mechanismy, které vedou k rozvoji těchto příznaků, nejsou do detailu objasněny, nicméně někteří autoři naznačují, že SSRI/SNRI oslabují aktivitu specifických oblastí zapojených do emočního procesování, jako je přední cingulární kůra a amygdala (38). Funkce předního cingula je oblastí modulovanou dopaminergním, noradrenergním a cholinergním systémem (39), přičemž vlivem podání SSRI, stimulací 5HT_{2C} a 5HT_{2A} receptorů je v této oblasti snížena dopaminergní a adrenergní signalizace. Serotonin totiž prostřednictvím svých 5HT_{2A/C} heteroreceptorů na GABA-ergních interneuronech a jejím tonickým inhibičním vlivem snižuje výdej dopaminu a noradrenalinu (2, 40–43). Inverzní agonisté 5HT_{2C} zvyšují výdej DA ve striatu a nucleus accumbens (44). Antagonismus 5HT_{2A/C} receptorů může být cenný u některých typů deprese, jak dokládá jeden z mechanismů účinků trazodonu i mirtazapinu, u kterých se neuvádí tento typ nežádoucích účinků, nebo pokusy o augmentaci např. quetiapinem nebo jinými antipsychotiky (44, 45). V tomto směru se ukazuje i vortioxetin jako výhodnější (46), ovšem o jeho příznivém účinku není tolik dokladů jako v případě trazodonu (a mirtazapinu). Emoční oploštění může souviset a promítnout se i do sexuálních funkcí a jejich poruch (39).

Ovlivnění spánku

Jako třída jsou SSRI spojeny se zvýšeným probouzením po nástupu spánku, sníženým časem a procentem spánkové fáze REM (Rapid Eye Movements), zvýšením spánkové latence a zvýšenou latencí nástupu fáze REM (47, 48). Podobné efekty vykazuje venlafaxin i vortioxetin (zvýšení latence REM fáze, zkrácení REM, prodloužení fáze pomalých vln, zhoršená kontinuita spánku) (47, 48). Trazodon a mirtazapin patří mezi sedativní antidepresiva, v některých zemích byl trazodon dokonce spíše používán jako hypnotikum a nikoli jako antidepresivum

(49). Obě antidepresiva neovlivňují délku REM fáze (resp. u trazodonu jsou k nalezení i studie prokazující prodloužení latence nástupu REM), mírně prodlužují fázi s pomalými vlnami a zlepšují kontinuitu spánku (48, 50).

Hypnotickému účinku obecně přispívá blokáda především H₁ histaminergních receptorů a dále 5HT_{2A} receptorů. Ze sledovaných antidepresiv mají signifikantní hypnotické účinky trazodon a mirtazapin. V případě trazodonu se jedná zejména o blokádu 5HT_{2A} receptorů, ke které dochází již při dávkách okolo 10 mg, ovšem plný hypnotický účinek se rozvine až při blokádě α_1 a H₁ receptorů, tedy až při dávkách 25–100 mg. Dokladem toho, že 5HT_{2A} potencuje hypnotický účinek, je eplivanserin – jedná se o antagonistu 5HT_{2A} receptorů, léčivo, které bylo vyvíjeno jako nové hypnotikum, ovšem jeho vývoj byl v r. 2009 pozastaven. Antagonismus 5HT_{2A} a H₁ receptorů je s ohledem na hypnotický účinek posílen i antagonismem α_1 receptorů (3, 51). Vedle zmíněných mechanismů může trazodon interferovat se sekrecí melatoninu, jehož noční sekreci zvyšuje, během dne však nemění (52, 53). Podobný receptorový profil (H₁ + 5HT_{2A} antagonismus) má i mirtazapin, ovšem se slabší alfa₁ blokádou. Hypnotický účinek je tedy u těchto antidepresiv dobře znám. V některých situacích je jistě sedace nežádoucí a zcela pravem považována za nežádoucí účinek a může vést ke změně terapie, přesto je tento nežádoucí účinek v určitých situacích spíše využíván jako zamýšlený terapeutický cíl. Oproti tomu nespavost je jasným nežádoucím účinkem především SSRI a SNRI (7, 26).

Krvácení

Existují jak teoretické předpoklady, tak i řada sdělení popisujících zvýšené riziko krvácení, peptickými, resp. kazuistickými sděleními popisujícími přímo případy krvácení po podávání inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (54). Předpokládá se, že k tomuto účinku přispívá celá řada mechanismů: blokáda intracelulární mobilizace vápníku, inhibice syntázy oxidu dusnatého, vyčerpání intracelulárního serotoninu, snížená sekrece destičkových faktorů v reakci na chemické podněty, vedoucí ke ztrátě agregačního potenciálu a snížení exprese mnoha membránových receptorů zapojených do aktivace krevních destiček (55).

Poměr šancí (OR) pro krvácení v metaanalýzách observačních studií se pohybuje okolo 1,4

(v závislosti na modelu a typu zavzatých studií), přičemž panuje shoda mezi studiemi případů a kontrol a kohortovými studiemi (56).

Teoreticky lze antidepresiva rozřadit do rizikových skupin na základě jejich afinity k SERT: vysoká afinita – sertralin, paroxetin, fluoxetin, vortioxetin; střední afinita – citalopram, escitalopram, venlafaxin; a nízká afinita – trazodon, mirtazapin (19, 57). U látek s nižší afinitou k SERT lze předpokládat nižší riziko (57, 58), tedy především u mirtazapinu a trazodonu. Mirtazapin postrádá schopnost inhibice SERT, trazodon má v porovnání se SSRI jen velmi nízkou afinitu (59). Data ohledně vlivu vortioxetinu na riziko krvácení jsou nejistá – teoreticky by vortioxetin měl spadat mezi antidepresiva s vyšším rizikem kvůli relativně vyšší afinitě k SERT ($K_i = 2,6$ nM) (59). Recentně publikovaná kazuistika by to mohla potvrzovat (60), nicméně stále se jedná pouze o kazuistiku. Obecně platí, že zvýšené riziko krvácení je při kombinaci s nesteroidními antiflogistiky a samozřejmě i s antiagregační farmakoterapií (acetylsalicylová kyselina, klopidoogrel, prasugrel, tikagrelor, tiklopidin) i s antikoagulační terapií (nízkomolekulární hepariny, warfarin, dabigatran, rivaroxaban).

Serotoninový syndrom

Serotoninový syndrom je dobře známý, na dávce závislý nežádoucí účinek. Má obvykle rychlý nástup, který se vyskytuje při současném podávání více serotoninu léčiv, ale byl popsán i případ serotonin syndromu při monoterapii SSRI, a to i při normální dávce (61, 62). Diagnóza serotoninového syndromu je stanovena na základě Hunterových kritérií (Hunter Serotonin Toxicity Criteria) a může mít celou řadu příznaků, jako je úzkost, neklid, zmatenost, delirium, hyperreflexie, svalová rigidita, myoklonus, tachykardie, tachypnoe a třes. Těžké případy mohou způsobit hypertermii, která sama o sobě může zvýšit riziko pro rozvoj epileptických záchvatů, diseminované intravaskulární koagulace nebo metabolické acidózy. Těžké případy jsou charakterizované i rychlými a závažnými změnami krevního tlaku a pulzu nebo mohou vyústit v kóma (63). Obecně se soudí, že serotoninový syndrom je spouštěn stimulací postsynaptických 5-HT_{2A} receptorů (64). V tomto ohledu jsou tedy méně riziková antidepresiva vykazující 5HT_{2A} antagonistickou aktivitu, jak dokládají případy mirtazapinu. U něj sice byly hlášeny případy

Tab. 2. Farmakokinetické parametry vybraných antidepresiv (1, 75)

	F %	Steady state	Metabolismus	Vazba na proteiny plazmy (%)	Vd (L)	T _{1/2} (h)	Inhibice biotransformace jiných léčiv
sertralin	60	5–7 dní	CYP3A4, CYP2C19 a CYP2B6, PgP	98	1500	26 (DMS 60–100)	CYP2D6
escitalopram	80	7 dní	CYP2C19, menší měrou CYP3A4 a CYP2D6	56–80	900–1950	30	CYP2C19, CYP2D6
citalopram	80	7 dní	CYP2C19 (průměrně z 38 %), CYP3A4 (průměrně z 31 %) a CYP2D6 (průměrně z 31 %)	80	900–1275	36	slabě CYP2D6, CYP2C19, CYP1A2
venlafaxin	92	3 dny	CYP2D6, méně CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19	30	560	5, 11 (ODV)	CYP2D6, slabě
mirtazapin	50	3–4 dny	CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	85	300–640	20–40	
trazodon	100	4 dny	1A2, 3A4 a 2D6	89–95	60	7–11	
paroxetin	*	1–2 týdny	CYP2D6	95	652	21**	CYP2D6
vortioxetin	75	2 týdny	CYP2D6 a v menší míře CYP3A4/5 a CYP2C9 CYP2B6, CYP2C8	98	2600	66	

*vysoká, signifikantní 1st pass efekt; ** nelineární farmakokinetika závislá na dávce

DMS – desmethylsertralin, ODV – O-desmethylvenlafaxin, F– biologická dostupnost, Vd– distribuční objem, T_{1/2} – eliminační poločas, steady state – doba do dosažení ustáléných koncentrací v plazmě

serotoninového syndromu (62), nicméně častěji jsou u něj serotoninergní mechanismy v rozvoji nežádoucích účinků rozporovány (66, 67).

Podobná situace je u trazodonu – inhibice serotoninového transportéru je v porovnání se SSRI slabá, navíc antagonizuje 5HT_{2A} receptory (jejichž stimulace serotoninový syndrom spouští). Existují i doklady, že kombinace trazodonu s některými SSRI (citalopram, fluoxetin) je z pohledu serotoninového syndromu bezpečná (68).

Prodloužení QTc intervalu

Prodloužení QT intervalu je bohužel běžný nežádoucí účinek většiny antidepresiv. Poruchy elektrolytové rovnováhy (hypokalemie, hypomagnezémie) navíc zvyšují riziko maligních arytmií. Prodloužený QTc interval predisponuje k arytmiím typu Torsade de Pointes, které se však mohou zvrhnout v potenciálně život ohrožující ventrikulární tachykardii nebo fibrilaci. Předpokládá se, že citalopram a escitalopram jsou v rámci SSRI rizikovější (69) a byla u nich dokonce prokázána souvislost mezi dávkou a prodloužením QT intervalu (9). SSRI pravděpodobně způsobují prodloužení QTc přímou bloádou rychlé komponenty opožděného draslíkového proudu (IKr). Přestože se v SPC venlafaxinu zmiňuje prodloužení QT intervalu jen okrajově jako vzácný nežádoucí účinek, může QT prodlužovat,

a to na dávce (koncentraci) závisle (70). Riziko prodloužení QT u venlafaxinu bylo hodnoceno pomocí případových studií, dvojité zaslepených RCT, prospektivní jednoduše zaslepené studie, retrospektivní analýzy a otevřené kohortové populační studie. Navíc databáze ArizonaCert uvádí venlafaxin jako léčivo prodlužující QT. Mezi non-SSRI tedy venlafaxin z pohledu rizika LQTS zaujímá přední místo (71), nicméně riziko je menší než v případě citalopramu nebo fluoxetinu (OR 0,7–0,9) a je významné především u vyšších dávek (71).

Oproti tomu mirtazapin představuje jen malé riziko prodloužení QT intervalu. Také u trazodonu se uvádí vzácné případy prodloužení QTc při předávkování (72), nicméně u starších pacientů prospektivní studie neprokázala prodloužení QTc (73). Také v případě vortioxetinu jak preklinická, tak i farmakovigilanční data neukazují na zvýšené riziko LQTS (74).

Významné nebo nebezpečné interakce

Serotoninový syndrom

Význam, mechanismus a rizikové faktory serotoninového syndromu byly popsány výše. Riziko serotoninového syndromu roste přirozeně s kombinací více serotoninergních léčiv.

Mezi serotoninergní léčiva mimo psychiatrické indikace patří např. linezolid (antibiotikum a současně inhibitor monoaminoxidázy A), methylenová modř, opioidy (především pethidin, tramadol, fentanyl oxykodon, tapentadol), dextrometorfan, námelové alkaloidy, triptany, setrony nebo třezalka tečkovaná.

Snížení prahu pro vznik záchvatů

Serotoninergní léčiva, především antidepresiva ze skupiny SSRI a SNRI, dále tricyklická antidepresiva, některá neuroleptika (fenothiaziny, thioxantheny, butyrofenony, bupropion), ale také tramadol mohou snižovat práh pro vznik epileptických záchvatů (1).

Závěr

V současné době používaná antidepresiva jsou výrazně lépe tolerována, než tomu bylo u tricyklických antidepresiv. Přesto jsou nežádoucí účinky současných antidepresiv dobře patrné a mohou být překážkou další terapie nebo mohou přímo ohrožovat pacienta. V rámci vybraných (nejčastěji používaných) antidepresiv existují významné rozdíly ve výskytu nežádoucích účinků.

K nežádoucím účinkům, které jsou z aktuálního pohledu nebezpečné, patří riziko krvácení a prodloužení QT intervalu. Téměř všechna antidepresiva ovlivňují spánek a jeho architekturu, nicméně

i zde jsou rozdíly mezi SSRI, SNRI na jedné straně a trazodonem a mirtazapinem na straně druhé.

Z pohledu vzestupu hmotnosti je rizikový mirtazapin, u ostatních zmíněných má tento nežádoucí účinek nepatrný nebo žádný význam. V kontextu celkového kardiovaskulárního rizika jsou multimodální antidepresiva bezpečnější (trazodon, vortioxetin).

Co se týče sexuálních dysfunkcí, které mohou zcela zásadně ovlivnit spokojenost a compliance pacientů, jeví se trazodon a mirtazapin jako jednoznačně lepší oproti ostatním.

LITERATURA

1. InfoPharm. AISLP. In.; 2021.
2. Stahl SM. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug. *CNS Spectr* 2009; 14(10):536–546.
3. Fagioli A, Comandini A, Catena Dell'Osso M, Kasper S. Redefining trazodone for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs* 2012; 26(12):1033–1049.
4. Dynamed American Society of Health System Pharmacists I. Dynamed. In., 03–2017 edn. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995–2017; 2017.
5. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry* 2009; 195(3): 211–217.
6. Stahl SM. Multifunctional drugs: a novel concept for psychopharmacology. *CNS Spectr* 2009; 14(2):71–73.
7. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology Cambridge University Press; 2013.
8. ECNP. Neuroscience based nomenclature. In.; 2021.
9. Hirsch M, Birnbaum RJ. Selective serotonin reuptake inhibitors: Pharmacology, administration, and side effects. In: In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. 2021.
10. Albert U, Lamba P, Stahl SM. Early response to trazodone once-a-day in major depressive disorder: review of the clinical data and putative mechanism for faster onset of action. *CNS Spectr* 2021; 26(3): 232–242.
11. Commons KG, Linnros SE. Delayed Antidepressant Efficacy and the Desensitization Hypothesis. *ACS Chem Neurosci* 2019; 10(7): 3048–3052.
12. Sanchez C, Reines EH, Montgomery SA. A comparative review of escitalopram, paroxetine, and sertraline: Are they all alike? *Int Clin Psychopharmacol* 2014; 29(4): 185–196.
13. Opal M, Klenotich S, Morais M, Bessa J, Winkle J, Doukas D, Kay L, Sousa N, Dulawa S. Serotonin 2C receptor antagonists induce fast-onset antidepressant effects. *Molecular Psychiatry* 2014; 19(10): 1106–1114.
14. Tokarski K, Bobula B, Grzegorzewska-Hiczwa M, Kusek M, Hess G. Stress- and antidepressant treatment-induced modifications of 5-HT7 receptor functions in the rat brain. *Pharmacological Reports* 2012; 64(6): 1305–1315.
15. Rancans E, Zambori J, Dalsgaard M, Baayen C, Areberg J, Ettrup A, Florea I. Intravenous vortioxetine to accelerate onset of effect in major depressive disorder: a 7-day randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study. *International Clinical Psychopharmacology* 2020; 35(6): 305–312.
16. Sinclair LI, Christmas DM, Hood SD, Potokar JP, Robertson A, Isaac A, Srivastava S, Nutt DJ, Davies SJ. Antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome: systematic review. *Br J Psychiatry* 2009; 194(6): 483–490.
17. Harada T, Inada K, Yamada K, Sakamoto K, Ishigooka J. A prospective naturalistic study of antidepressant-induced jitteriness/anxiety syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014; 10: 2115–2121.
18. Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT1A agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry* 2003; 53(3): 193–203.
19. Orsolini L, Tomassetti C, Valchera A, Iasevoli F, Buonaguro EF, Vellante F, Fornaro M, Fiengo A, Mazza M, Vecchiotti R et al. New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine. *Expert Rev Neurother* 2016; 16(5): 483–495.
20. Salvi V, Mencacci C, Barone-Adesi F. H1-histamine receptor affinity predicts weight gain with antidepressants. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26(10): 1673–1677.
21. Serretti A, Mandelli L. Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010; 71(10): 1259–1272.
22. Gill H, Gill B, El-Halabi S, Chen-Li D, Lipsitz O, Rosenblatt JD, Van Rhee TE, Rodrigues NB, Mansur RB, Majeed A et al. Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity (Silver Spring)* 2020; 28(11): 2064–2072.
23. Duncan NA, Clifford KM, Shvarts OM. Mirtazapine-Associated Hypertriglyceridemia and Hyperglycemia. *Consult Pharm* 2015; 30(11): 657–663.
24. Himmerich H, Fulda S, Schaal F, Beiting PA, Schulz A, Pollmächer T. Changes in weight and glucose tolerance during treatment with mirtazapine. *Diabetes Care* 2006; 29(1): 170.
25. Zourkova A, Ceskova E, Hadasova E, Ravcukova B. Links among paroxetine-induced sexual dysfunctions, gender, and CYP2D6 activity. *Journal of Sex & Marital Therapy* 2007; 33(4): 343–355.
26. Stahl S. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors - Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *Journal of Affective Disorders* 1998; 51(3): 215–235.
27. Stryer R, Spivak B, Strous R, Shiloh R, Harary E, Polak L, Birgen M, Kotler M, Weizman A. Trazodone for the Treatment of Sexual Dysfunction Induced by Serotonin Reuptake Inhibitors: A Preliminary Open-Label Study. *Clinical Neuropharmacology* 2009; 32(2): 82–84.
28. Zourkova A, Novotna J, Vecerova M, Havlikova P, Pulkrabkova L. Occurrence of sexual dysfunction during the maintenance treatment with newer antidepressants (naturalistic study). *European Neuropsychopharmacology* 2008; 18: S375–S376.
29. Rizvi SJ, Kennedy SH. Management strategies for SSRI-induced sexual dysfunction. *J Psychiatry Neurosci* 2013; 38(5): E27–28.
30. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr* 2016; 21(5): 367–378.
31. Rosenberg I, Aniskin D, Bernay L. Psychiatric treatment of patients predisposed to priapism induced by quetiapine, trazodone and risperidone: a case report. *Gen Hosp Psychiatry*, 2009; 31(1): 98.
32. Sharma TR. Priapism lasting 19 hours with combined use of trazodone and mirtazapine in a patient with history of successfully tolerating each agent as monotherapy. *Prim Care Companion CNS Disord* 2012; 14(5).
33. de Tejada IS, Ware JC, Blanco R, Pittard JT, Nadig PW, Aza-zoi KM, Krane RJ, Goldstein I. Pathophysiology of prolonged penile erection associated with trazodone use. *J Urol*. 1991; 145(1): 60–64.
34. Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod Dr. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10(5): 343–345.
35. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edmont)* 2010; 73(10): 14–18.
36. Marazziti D, Mucci F, Tripodi B, Carbone M, Muscarella A, Falaschi V, Baroni S. Emotional blunting, cognitive impairment, bone fractures, and bleeding as possible side effects of long-term use of SSRIs. *Clinical Neuropsychiatry* 2019; 16(2): 75–85.
37. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord* 2017; 221: 31–35.
38. Kennedy SH, Javanmard M, Vaccarino FJ. A review of functional neuroimaging in mood disorders: positron emission tomography and depression. *Can J Psychiatry* 1997; 42(5): 467–475.
39. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, Mamber R. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(2): 147–151.
40. Burke MV, Nocar C, Sonneborn AJ, McCreary AC, Pehek EA. Striatal serotonin 2C receptors decrease nigrostriatal dopamine release by increasing GABA-A receptor tone in the substantia nigra. *J Neurochem* 2014; 131(4): 432–443.
41. Di Giovanni G, De Deurwaerdere P, Di Mascio M, Di Matteo V, Esposito E, Spampinato U. Selective blockade of serotonin-2C/2B receptors enhances mesolimbic and mesostriatal dopaminergic function: a combined in vivo electrophysiological and microdialysis study. *Neuroscience* 1999; 91(2): 587–597.
42. Di Matteo V, Di Giovanni G, Pierucci M, Esposito E. Serotonin control of central dopaminergic function: focus on in vivo microdialysis studies. *Prog Brain Res* 2008; 172: 7–44.
43. Millan MJ, Dekeyne A, Gobert A. Serotonin (5-HT)2C receptors tonically inhibit dopamine (DA) and noradrenaline (NA), but not 5-HT, release in the frontal cortex in vivo. *Neuropharmacology* 1998; 37(7): 953–955.
44. Chagraoui A, Thibaut F, Skiba M, Thuille C, Bourin M: 5-HT2C receptors in psychiatric disorders. A review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2016; 66: 120–135.
45. Hoschl C. Serotonergic mechanisms of action of multi-functional antidepressants and other antidepressants. *Psychiatry* 2015; 19(1): 44–48.
46. Fagioli A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of vortioxetine on emotional blunting in patients with major depressive disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord* 2021; 283: 472–479.

*Tento článek vznikl v rámci projektu
MUNI/A/1249/2020.*

47. Holshoe JM. Antidepressants and sleep: a review. *Perspect Psychiatr Care* 2009; 45(3): 191–197.
48. Hutka P, Krivosova M, Muchova Z, Tonhajzerova I, Hamrakova A, Mlynckova Z, Mokry J, Ondrejka I. Association of Sleep Architecture and Physiology with Depressive Disorder and Antidepressants Treatment. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(3).
49. Schweitzer PK. Drugs That Disturb Sleep and Wakefulness. In: *Principles and Practice of Sleep Medicine*, 5th Editions. Edited by Kryger MH; 2011: 542–560.
50. Kerkhofs M, Mendlewicz J. The effects of antidepressant treatment on sleep disturbances in depression. *European Psychiatry* 1995; 10(8): 391–396.
51. Shigemoto Y, Fujii Y, Shinomiya K, Kamei C. Participation of histaminergic H1 and noradrenergic alpha 1 receptors in orexin A-induced wakefulness in rats. *Brain Res* 2004; 1023(1): 121–125.
52. Morera AL, Abreu-Gonzalez P, Henry M, Garcia-Hernandez A. Trazodone hypnotic effect and nocturnal melatonin secretion. *J Clin Psychopharmacol* 2009; 29(1): 97–99.
53. Giannaccini G, Masala I, Palego L, Betti L, Pacciardi B, Palagini L, Luchini F, Belli S, Lucacchini A, Mauri M. Melatonin and pro-hypnotic effectiveness of the antidepressant Trazodone: A preliminary evaluation in insomniac mood-disorder patients. *Clinical Biochemistry* 2016; 49(15): 1152–1158.
54. Mawardi G, Markman TM, Muslem R, Sobhanian M, Converse M, Meadows HB, Uber WE, Russell SD, Rouf R, Ramu B et al. SSRI/SNRI Therapy is Associated With a Higher Risk of Gastrointestinal Bleeding in LVAD Patients. *Heart Lung Circ* 2020; 29(8): 1241–1246.
55. Turner MS, May DB, Arthur RR, Xiong GL. Clinical impact of selective serotonin reuptake inhibitors therapy with bleeding risks. *J Intern Med* 2007; 261(3): 205–213.
56. Laporte S, Chapelle C, Cailliet P, Beyens MN, Bellet F, Delavenne X, Mismetti P, Bertolotti L. Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacol Res* 2017; 118: 19–32.
57. Lewis J, Strom B, Localio A, Metz D, Farrar J, Weinrieb R, Nessel L, Brensinger C, Kimmel S. Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008; 17(4): 328–335.
58. Castro V, Gallagher P, Clements C, Murphy S, Gainer V, Fava M, Weillburg J, Churchil S, Kohane I, Iosifescu D et al. Incident user cohort study of risk for gastrointestinal bleed and stroke in individuals with major depressive disorder treated with antidepressants. *Bmj Open* 2012; 2(2).
59. Bixby AL, VandenBerg A, Bostwick JR. Clinical Management of Bleeding Risk With Antidepressants. *Ann Pharmacother* 2019; 53(2): 186–194.
60. Chung K. Rapid onset of hemoptysis in a young man treated with vortioxetine. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2021.
61. Hudd TR, Blake CS, Rimola-Dejesus Y, Nguyen TT, Zaiken K. A Case Report of Serotonin Syndrome in a Patient on Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Monotherapy. *J Pharm Pract* 2020; 33(2): 206–212.
62. Liu Y, Yang H, He F, Xu P, Tong H, Ni J, Zhang Q, Wang J. An atypical case of serotonin syndrome with normal dose of selective serotonin inhibitors: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98(19): e15554.
63. Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). In: *UpToDate*, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA.; 2021.
64. Francescangeli J, Karamchandani K, Powell M, Bonavia A. The Serotonin Syndrome: From Molecular Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci* 2019; 20(9).
65. Ubogu EE, Katirji B. Mirtazapine-induced serotonin syndrome. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(2): 54–57.
66. Berling I, Isbister GK. Mirtazapine overdose is unlikely to cause major toxicity. *Clin Toxicol (Phila)* 2014; 52(1): 20–24.
67. Isbister GK, Whyte IM. Adverse reactions to mirtazapine are unlikely to be serotonin toxicity. *Clin Neuropharmacol* 2003; 26(6): 287–288; author reply 289–290.
68. Prapontnik M, Waschgler R, König P, Moll W, Conca A. Therapeutic drug monitoring of trazodone: are there pharmacokinetic interactions involving citalopram and fluoxetine? *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(2): 120–124.
69. Assimon MM, Brookhart MA, Flythe JE. Comparative Cardiac Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors among Individuals Receiving Maintenance Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2019; 30(4): 611–623.
70. Bavl A. Venlafaxine induced QTc interval prolongation in a therapeutic dose. *Asian J Psychiatr* 2015; 16: 63–64.
71. Jasiak NM, Bostwick JR. Risk of QT/QTc prolongation among newer non-SSRI antidepressants. *Ann Pharmacother* 2014; 48(12): 1620–1628.
72. Soe KK, Lee MY. Arrhythmias in Severe Trazodone Overdose. *Am J Case Rep* 2019; 20: 1949–1955.
73. Armstrong SEM, Brown HK, Shorey C, Madan R, Szabuniewicz C, Koh S, Crépeau-Gendron G, Mah L. No Association Between Trazodone and Corrected-QT Prolongation in Older Adults. *J Clin Psychopharmacol* 2019; 39(5): 528–530.
74. Bordet C, Rousseau V, Montastruc F, Montastruc JL. QT prolongation and vortioxetine: a post-marketing study and comparison with other serotonin reuptake inhibitors. *Psychopharmacology (Berl)* 2020; 237(4): 1245–1247.
75. UpToDate. In. UpToDate, Waltham, MA.; 2021.
76. Bossini L, Coluccia A, Casolaro I, Benbow J, Amodeo G, De Giorgi R, Fagioliini A. Off-Label Trazodone Prescription: Evidence, Benefits and Risks. *Curr Pharm Des* 2015; 21(23): 3343–3351.
77. Montgomery SA. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol* 1995; 10 Suppl 4: 37–45.