

Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

Marina Šagud, Alma Mihaljević-Peješ, Miro Jakovljević

Klinika za psihijatriju, KBC Rebro

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Kišpatićeva 12

Sažetak Depresija je česta bolest, koja može biti teška, a katkad i ugroziti život oboljele osobe. Zahvaljujući porastu broja novih antidepresiva u posljednjih 15 godina, mogućnosti farmakološkog liječenja depresije su proširene. Selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (selective serotonin reuptake inhibitors SSRI) danas su lijek prvog izbora u liječenju depresije (1). Cilj je ovoga preglednog rada prikazati sličnosti i razlike među pojedinim SSRI koje mogu biti klinički važne te prikazati najnovije spoznaje o ovoj skupini lijekova.

Ključne riječi: depresija, SSRI

Summary Depression is a very frequent disease that can be serious, and sometimes can even endanger the patient's life. Thanks to the increase of new antidepressants within the last 15 years, the possibilities of pharmacological treatment of depression are broadened. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) are today the drugs of first choice in treating depression (1). The aims of this review are to present similarities and differences among SSRIs that can be of clinical importance, and to discuss the latest data about this group of medications.

Key words: depression, SSRI

Pojava selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI) na tržištu prvi je veliki napredak u liječenju depresije nakon otkrića tricikličkih antidepresiva (TCA) i inhibitora monoaminooksidaze (MAO-I) (2). Nakon uvođenja fluoksetina u kliničku praksu 1988, vrlo brzo dolazi do promjena u farmakološkom liječenju depresije. Danas na tržištu postoji šest različitih SSRI koje prikazuje tablica 1.

Impresivan je podatak da je, unatoč rastućem broju drugih antidepresiva na tržištu, neki od SSRI tijekom 2001. godine dobivalo čak 69% svih bolesnika s dijagnozom depresije (1). Brojne dvostruko slijepe studije na velikom broju pacijenata pokazale su da je svih šest SSRI učinkovitije od placeba, a međusobno jednako

učinkovito u liječenju depresije (za pregled, molim videti 5). Osim zbog učinkovitosti, velika popularnost ove skupine lijekova posljedica je njihove relativne neškodljivosti u odnosu na starije antidepresive (tablica 2).

Tablica 1. Pregled SSRI (1, 3, 4)

SSRI	Godina odobrenja za primjenu	Raspon dnevnih doza
fluoksetin	1988.	10 - 80 mg
sertralini	1992.	50 - 200
paroksetin	1993.	10 - 50
fluvoksamin	1985.	50 - 300
citalopram	1998.	10 - 80
escitalopram	kolovoz 2002.	10 - 20

Tablica 2. Prednosti i nedostaci SSRI (6-12)

Prednosti	Nedostaci
Za razliku od TCA nema teških kardiovaskularnih nuspojava te ne umanjuju kognitivne i psihomotoričke sposobnosti	Nisu po učinkovitosti nadmašili starije antidepresive
Učinkovitiji su od TCA u žena generativne dobi	Manje učinkoviti nego TCA u bolesnika s teškom depresivnom epizodom i/ili melankolijom
Veća sigurnost kod predoziranja samo sa SSRI	Zbog farmakokinetičkih interakcija mogu potencirati učinak drugih lijekova uzetih pri predoziranju
Doziranje samo jedanput na dan	Kao i kod starijih antidepresiva, latencija nastupa terapijskog učinka je 3 do 4 tjedna
Dobra podnošljivost i tijekom dugotrajne primjene	

Tablica 3. Ostale indikacije za primjenu SSRI (5, 15-18)

Indikacija	Napomena
Obuzeto-prisilni poremećaj	Potrebne su više doze, a nastup djelovanja je polaganiji (oko 12 tjedana) nego u depresiji
Panični poremećaj	Više doze nego u depresiji, često prolazno pogoršanje simptoma u prvom tjednu liječenja
Poremećaji hranjenja	Učinkoviti u liječenju bulimije, u liječenju anoreksije učinkoviti samo nakon porasta tjelesne težine, učinkovitost upitna u fazi pothranjenosti
PTSP	Bolji učinak u pacijenata s civilnim PTSP-om nego u ratnih veterana, koji imaju veći broj simptoma, češći komorbiditet i teži oblik bolesti
Premenstrualni disforični sindrom	Učinkoviti u uobičajenim dozama, učinak vidljiv već nakon 3 do 4 dana, moguća intermitentna primjena, što znači samo unutar 7 do 14 dana prije menzesa
GAP	Doze su kao u depresiji

Nastanak SSRI rezultat je strategije razvoja antidepresiva veće selektivnosti nego TCA, a s ciljem smanjenja nuspojava koje nastaju zbog djelovanja na više različitih neurotransmiterskih sustava (2). Time, zapravo, SSRI imaju poboljšana svojstva u odnosu na starije antidepresive, ali ne znače i revolucionarni napredak u liječenju depresije.

Među SSRI više je sličnosti nego razlika. Zajednički i osnovni farmakološki mehanizam djelovanja je inhibicija ponovne pohrane serotonina (13), što je prva etapa u složenome procesu. Navedene promjene događaju se u različitim dijelovima središnjega živčanog sustava, u kojima završavaju serotoninergički neuroni koji polaze iz jezgara nuclei raphe:

1. Frontalni korteks: liječenje depresije. Iako postoje razlike u veličini inhibicije, pretklinička istraživanja pokazuju da svih šest pripadnika ove skupine u sličnoj mjeri posljedično povisuje ekstracelularnu koncentraciju serotonina u frontalnom korteksu, 2 do 4 puta u odnosu na vrijednosti prije terapije (14).
2. Bazalni gangliji: učinak u liječenju obuzeto-prisilnog poremećaja.
3. Limbički korteks i hipokampus: panični poremećaj
4. Hipotalamus: poremećaji hranjenja

Dakle, iako su SSRI primarno antidepresivi, indikacije za njihovu primjenu proširuju se i na ostala područja u psihijatriji (tablica 3).

Međutim, da se ne radi o identičnim supstancijama, najbolje potvrđuje činjenica da u kliničkoj praksi mogu postojati dramatične razlike u kliničkom učinku, ali i u podnošljivosti dvaju SSRI u istog bolesnika (19). Te razlike ne dolaze do izražaja u kliničkim studijama, u kojima se prikazuju prosječne vrijednosti. Nadalje, kliničke studije imaju vrlo oštre kriterije uključivanja. Pacijenti koji sudjeluju u kliničkim studijama predstavljaju samo manjinu ukupnog broja pacijenata koje liječimo od depresije, prema jednom istraživanju manje od 86% (20). Zato se pitamo koliko su rezultati tih studija primjenjivi na većinu naših pacijenata, koji su često suicidalni, stariji od 65 godina, imaju popratne somatske bolesti za koje moraju uzimati i više vrsta lijekova te dodatni psihijatrijski komorbiditet. Stoga je individualan pristup nuždan (9).

Razlike među SSRI

Osim što svi SSRI imaju zajednički mehanizam djelovanja, među njima ipak postoje razlike u djelovanju na ostale neurotransmiterske sustave (tablica 4).

Postoje dokazi da je u depresiji prisutna hipofunkcija i dopaminskog sustava (24). Sertralin jedini među SSRI inhibira ponovnu pohranu dopamina (25), no nije jasno da li pri terapijskim koncentracijama navedeno svojstvo dolazi do izražaja (21) te da li to utječe na njegovu učinkovitost (19).

Tablica 4. Razlike između pojedinih SSRI u djelovanju na pojedine neurotransmiterske sustave (14, 19, 21, 16, 22, 23)

SSRI	Neurotransmiterski sustav	Kliničko značenje
citalopram	Antagonizam na histaminskim H1-receptorima	Mučnina, somnolencija
paroksetin	Antagonizam na kolinergičkim M1 i M3 receptorima sličan imipraminu	Periferne antikolinergičke nuspojave (suhuća usta, opstipacija) te mogući kolinergički rebound nakon prekida terapije
sertralin	Inhibicija ponovne pohrane dopamina	Mogući povoljni učinak u liječenju depresije kod Parkinsonove bolesti Mogući povoljni učinak kod depresije u tijeku uzimanja tipičnih antipsihotika
fluoksetin	Afinitet prema 5-HT2A i 5-HT2C receptorima	Supresija apetita Niža učestalost seksualnih disfunkcija

Najčešće nuspojave svih SSRI su mučnina (26), glavobolja, nesanica, razdražljivost te seksualna disfunkcija. Razlike među pojedinim SSRI su samo kvantitativne, odnosno, na velikim brojevima bolesnika pojavljuju se s različitim učestalošću. Opisano je da se agitacija i gubitak tjelesne težine češće javljaju uz terapiju fluoksetinom, a dijareja uz liječenje sertralinom (27, 28). Seksualna disfunkcija javlja se češće uz terapiju citalopramom i paroksetinom (23). Opservacijska studija provedena među liječnicima opće prakse pokazala je, međutim, da bolesnici liječeni fluoksaminom imaju češće nuspojave nego oni liječeni ostalim SSRI (26).

Upravo se farmakokinetičke razlike smatraju najvažnijim razlikama u kliničkoj praksi (16), među kojima su dvije najvažnije:

1. Poluvrijeme eliminacije, za sertralin, citalopram, fluoksamin i paroksetin iznosi oko 24 sata. Fluoksetin se značajno razlikuje od ostalih SSRI-a po dugom poluvremenu eliminacije koje iznosi 2 do 4 dana, a za njegov metabolit norfluoksetin 7 do 15 dana. To u određenim okolnostima može imati kliničke implikacije, odnosno, biti prednost ili nedostatak (tablica 5).
2. Druga važna razlika u farmakokinetici proizlazi iz različite sposobnosti pojedinih SSRI u inhibiciji enzima CYP 450. Liječnici koji propisuju SSRI moraju biti upoznati s mogućim interakcijama. To se posebno odnosi na lijekove s malom terapijskom širinom (tablica 6).

Na navedene interakcije treba računati za vrijeme i nakon ukidanja SSRI. Paroksetin utječe gotovo isključivo na CYP 2D6 enzime, a inhibicija traje 3 do 7 dana nakon posljednje doze. Za razliku od paroksetina, inhibicija uzrokovana fluoksetinom traje mnogo duže. Fluoksamin je najneselektivniji te može dramatično povisiti koncentraciju lijekova koji se metaboliziraju s više različitih enzima CYP 450. Sertralin, međutim, ima minimalan, a citalopram zanemariv učinak na enzime CYP 450. Citalopram je stoga najsigurniji što se tiče rizika od farmakokinetičkih interakcija (33).

Tablica 5. Moguće kliničko značenje dugog poluvremena eliminacije fluoksetina (28 - 30)

Prednosti	Nedostaci
Reakcija ustezanja nakon prekida terapije vrlo je rijetka	Duže djelovanje u slučaju nuspojave (npr., pojave manjaka)
Manja vjerojatnost relapsa ako se povremeno izostavi uzimanje lijeka	Duže djelovanje na inhibiciju enzima citokroma P 450 (potrebno je do 42 dana za vraćanje aktivnosti enzima na vrijednosti prije terapije, za razliku od 5 dana nakon završetka terapije sertralinom i paroksetinom)

Tablica 6. Različiti utjecaj pojedinih SSRI na enzime citokroma P450 (31 - 35).

Skupina enzima CYP 450	Supstrati	SSRI koji djeluju inhibitoryno
CYP 1A2	klozapin, teofilin, propranolol, takrin, R-varfarin, olanzapin, paracetamol	fluoksamin
CYP 2C9/10	fenitoin, S-varfarin, tolbutamin	fluoksetin
CYP 2C19	barbiturati, diazepam, propranolol	fluoksamin> fluoksetin
CYP 2D6	risperidon, haloperidol, morfij, kodein, tioridazin, venlafaksin, trazodon, nefazodon, propranolol	paroksetin> fluoksetin> sertralin =citalopram >fluoksamin
CYP 3A4	terfenadin, astemizol, ciklosporin, karbamazepin, Blokatori kalcijevih kanala, sertindol, lovastatin, makrolidni antibiotici, alprazolam	fluoksetin= fluoksamin >paroksetin =sertralin

Kao rezultat traganja za poboljšanim svojstvima, proizvedeni su novi oblici SSRI (tablica 7).

Iako SSRI nedvojbeno znače napredak u liječenju depresije, neki nedostaci terapije, slično kao i kod starijih anti-depresiva, i dalje ostaju neriješeni. U 20-50% bolesnika ne dolazi do poboljšanja nakon 3 do 4 tjedna primjene SSRI. Time se produžuje patnja pacijenta, a i mogući suicidalni rizik. Postoji pretpostavka da se radi o bolesnicima s drukčijim poremećajem serotoninskog sustava. Preliminarna istraživanja pokušavaju utvrditi čimbenike koji bi predvidjeli odgovor na SSRI. Ako bi se pronašao mogući pokazatelj, takvi bi pacijenti možda bolje reagirali na noradrenergički antidepresiv, ili na SSRI u dozama višim od prosječnih (tablica 8).

Tablica 7. Novi oblici SSRI na tržištu (36, 37)

SSRI	Doza	Prednost pred postojećim oblikom
Dugo djelujući fluoksetin	90 mg jedanput na tjedan	Rjeđe uzimanje lijeka tijekom terapije održavanja
Sporo otpušajući paroksetin	25-62,5 mg na dan	Rjeđe javljanje mučnine, nastup učinka lijeka već nakon tjedan dana

Tablica 8. Mogući pokazatelji terapijskog odgovora na SSRI

Pokazatelj
Genski polimorfizam serotoninskog transportera u trombocitima: skupina depresivnih bolesnika s dugim alelom imala je bolji učinak terapije fluoksetinom, paroksetinom te fluvoksaminom (38, 39, 40, 41)
Genski polimorfizam triptofan hidroksilaze: skupina sa C/C alelom imala je bolji učinak terapije paroksetinom (42)
Genski polimorfizam monoaminooksidaze A (MAO A) i serotoninskih 5-HT _{2A} -receptora čini se da ne utječe na učinak terapije fluvoksaminom i paroksetinom (43)
Neliječeni depresivni bolesnici s višom razinom trombocitnog serotonina imaju slabiji odgovor na SSRI (44, 45, 46)
Bolesnici s povišenom razinom kolesterola imaju slabiji odgovor na fluoksetin (47)

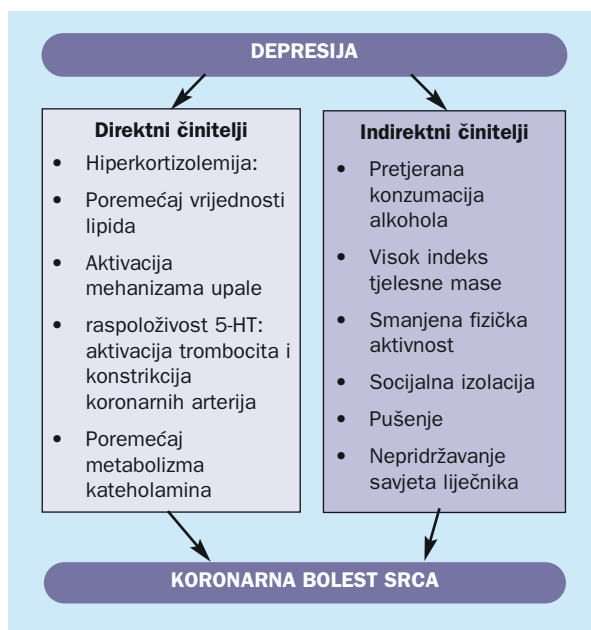
Depresija i koronarna bolest srca

Iako je povezanost srca i osjećaja poznata od davnine, u posljednjem desetljeću znanstveno se istražuje povezanost depresije i koronarne bolesti srca. Niz epidemioloških studija u posljednjem desetljeću pokazao je ovo:

- Depresija je nezavisni faktor rizika za nastanak koronarne bolesti srca, (48, 49) jednako važan kao hiperlipidemija, hipertenzija, prekomjerna tjelesna težina, dijabetes i pušenje (slika 1) (50, 51)
- Nakon preboljelog infarkta miokarda depresivni bolesnici imaju 3 do 4 puta veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija u usporedbi s nedeprisivnima (52, 53, 54), odnosno, prisutnost depresije loš je prognostički pokazatelj.

Razlozi pojačanog rizika vrlo su složeni i nedovoljno poznati (slika 1), a jednim od "mostova" između depresije i koronarne bolesti srca smatra se pojačana aktivnost trombocita u depresivnih bolesnika (55, 56, 57). Postavlja se pitanje može li liječenje depresije, slično kao redukcija ostalih poznatih faktora rizika, smanjiti rizik obolijevanja od koronarne bolesti srca te od nastanka komplikacija. Prema današnjim spoznajama, SSRI su antidepresivi prvog izbora u takvih bolesnika, zbog sljedećih razloga:

- Nemaju neželjenih reakcija na kardiovaskularni sustav (58, 59, 60, 61).
- Sertralin je in vitro pokazao inhibiciju agregacije trombocita ovisnu o dozi (62). Nadalje, pojačana reaktivnost trombocita u depresivnih bolesnika s ishemijskom bolesti (63) i bez (64) ishemijske bolesti srca normalizirala se nakon 6 tjedana terapije paroksetinom. Reaktivnost trombocita, međutim, nije se mijenjala u tijeku terapije noradrenergičkim antidepresivom nortriptilinom (63).



Slika 1. Odnos depresije i koronarne bolesti srca

- Nedavno objavljeni rezultati dvostruko slijepe studije pokazuju da su depresivni pacijenti nakon preboljelog infarkta miokarda koji su liječeni sertralinom tijekom 24 tjedna imali numerički, ali ne i statistički značajno, manje akutnih koronarnih incidenata (61) od pacijenata koji su dobivali placebo. Međutim, s obzirom na to mala redukcija rizika može imati veliko javnozdravstveno značenje (61).

Budući da postoje preliminarne indicije da bi SSRI mogli poboljšati prognozu u tih pacijenata, postavlja se pitanje da li postoji razlika u smanjenju rizika između osoba koje reagiraju i koje ne reagiraju na tu terapiju, budući da obje skupine imaju jednake promjene na trombocitima. Nadalje, drugo je pitanje mogu li antidepresivi koji ne utječu na trombocitne serotoninske parametre također smanjiti rizik, smanjujući ostale faktore rizika. Konačan odgovor na ova pitanja mogu dati samo buduće, velike, prospektivne epidemiološke studije.

Zaključak

Ni jedan SSRI ne možemo istaknuti kao antidepresiv koji ima posebnu prednost pred drugim pripadnikom ove skupine. Međutim, s obzirom na farmakodinamske i farmakokinetičke razlike među njima, svaki od njih može imati značajne prednosti u određenog pacijenta. Nadamo se da će buduće studije pokazati imaju li SSRI ulogu u liječenju koronarne bolesti srca.

Literatura

1. STAFFORD RS, MacDONALD EA, FINKELSTEIN SN. National patterns of medication treatment for depression, 1987 to 2001. *J Clin Psychiatry* 2001; 3(6): 232-4.
2. HINDMARCH I. Expanding the horizons of depression: beyond the monoamine hypothesis. *Human Psychopharmacol Clin Exp* 2001; 16: 203-18.
3. SAMPSON SM. Treating depression with selective serotonin reuptake inhibitors: a practical approach. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 739-44.
4. WADE A, LEMMING OM, HEDEGAARD HG. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo controlled study in depression in primary care. *Int J Psychopharmacol* 2002; 17 (3): 95-102.
5. WAGSTAFF AJ, CHEER SM, MATHESON AJ, ORMROD D, GOA KL. Paroxetine: An update of its use in psychiatric disorders in adults. *Drugs* 2002; 62 (4): 655-703.
6. ISAAC M. Where are we going with SSRIs? *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (Suppl 3): 101-6.
7. ANDERSON IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Dis* 2000; 58: 19-36.
8. KORNSTEIN S.G., et al. *Am J Psychiatry* 2000; 157 9: 1445.
9. BALDWIN DS. Unmet needs in the pharmacological management of depression. *Human Psychopharmacology* 2001; 16 (Suppl 2): 93-9.
10. DALFEN AK, STEWART DE. Who develops severe or fatal drug reactions to selective serotonin reuptake inhibitors? *Can J Psychiatry* 2001; 46 (3): 258-63.
11. PARKER G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotype of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (3): 168-70.
12. PARKER G. Differential effectiveness of newer and older antidepressants appears mediated by an age effect on the phenotype expression of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106 (3): 168-70.
13. SCHLOSS P, WILLIAMS DC. The serotonin transporter: a primary target for antidepressant drugs. *J Psychopharmacol* 1998; 12 (2): 115-21.
14. BYMASTER FP, ZHANG W, CARTER PA, SHAW J, CHERNET E, PHEBUS L, WONG DT, PERRY KW. Fluoxetine, but not other selective serotonin uptake inhibitors, increases norepinephrine and dopamine extracellular levels in prefrontal cortex. *Psychopharmacology* 2002; 160 (4): 353-61.
15. FERGUSON CP, LA VIA MC, CROSSAN PJ, KAYE WH. Are serotonin selective reuptake inhibitors effective in underweight anorexia nervosa? *Int J Eat Disord* 1999; 25 (1): 11-7.
16. NUTT DJ, FORSHALL S, BELL C, RICH A, SANDFORD J, NASH J, ARGYROPOULUS S. Mechanisms of action of selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of psychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 (Suppl 3): 81-6.
17. HAGEMAN I, ANDERSEN HS, JØRGENSEN MB. Post-traumatic stress disorder: a review of psychobiology and pharmacotherapy. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 104: 411-22.
18. LEE KC, FELDMAN MD, FINKLEY PR. Beyond depression: Evaluation of newer indications and off-label uses for SSRIs. *Formulary* 2002; 37: 312-9.
19. STAHL SM. Not so selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychiatry* 1998.
20. ZIMMERMAN M, MATTIA JI, POSTERNAK MA. Are subjects in pharmacological treatment trials of depression representative of patients in routine clinical practice? *Am J Psychiatry* 2002; 159: 469-73.
21. RICHELSON E. The pharmacology of antidepressants at the synapse: focus on newer compounds. *J Clin Psychiatry* 1994; 55(9) (Suppl A): 34-41.
22. RAHOLA JG. Antidepressants: pharmacological profile and clinical consequences. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2000; 5 (Suppl 1): 19-28.
23. MONTEJO AL, LLORCA G, IZQUIRIEDO JA, RICO-VILLADAMOROS F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: A prospective multicenter study of 1022 outpatients. *J Clin psychiatry* 2001; 62 (Suppl 3): 10-21.
24. SHAH PJ, OGILVIE A, GOODWIN GM, EBMEIER KP. Clinical and psychometric correlate of dopamine D2 binding in depression. *Psychol Med* 1997; 27: 1247-56.
25. BOLDEN-WATSON C, RICHELSON E. Blockade by newly-developed antidepressants of biogenic amine uptake into rat brain synaptosomes. *Life Sci* 1993; 52: 1023-9.
26. MACKAY FJ, DUNN NR, WILTON LW, PEARCE GL, FREEMANTLE SL, MANN RD. A comparison of fluvoxamine, fluoxetine, sertraline and paroxetine examined by observational cohort studies. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6: 235-46.
27. BROWN WA, HARRISON W. Are patients who are intolerant to one serotonin selective reuptake inhibitor intolerant to another? *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (1): 30-4.
28. EDWARDS JG, ANDERSON I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57 (4): 507-33.
29. MICHELSON D, FAVA M, AMSTERSAM J, APTER J, LONDBORG P, TAMURA R, TEPNER RG. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Brit J Psychiatry* 200; 176: 363-8.
30. LISTON HL, DEVANE CL, BOULTON DW, RISCH SC, MARKOWITZ JS, GOLDMAN J. Differential time course of cytochrome P450 2D6 enzyme inhibition by fluoxetine, sertraline and paroxetine in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (2): 169-73.
31. BAKER GB, FANG J, SINHA S, COUTTS RT. Metabolic drug interactions with selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants. *Neurosci&Behav Res* 1998; 22 (2): 325-33.
32. WETZEL H, ANG ANGHELESCU I, SZEGEDI A, WIESNER J, WEIGMANN H, HARTER S, HIEMKE C. Pharmacokinetic interactions of clozapine with selective serotonin reuptake inhibitors: differential effects of fluvoxamine and paroxetine in a prospective study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18 (1): 2-9.
33. HIEMKE C, HÄRTTER S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacology&Therapeutics* 2000; 85: 11-28
34. SIROT EJ, ZULINO D. Variability in drug metabolism. *U: Guide to combination therapy in psychiatry, with special emphasis on fluvoxamine. Hannoverische Ärzte-Verlags-Union: 2000; 15-29.*

35. SPINA E, AVENOSO A, SCORDO MG, ANCIONE M, MADIA A, GATTI G, PERUCCA E. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22 (4): 419-23.
36. DINAN TG. Efficacy and safety of weekly treatment with enteric-coated fluoxetine in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Suppl 2): 48-52.
37. GOLDEN RN, NEMEROFF CB, McSORLEY P, PITTS CD, DUBÉ EM. Efficacy and tolerability of controlled-release and immediate-release paroxetine in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (7): 577-84.
38. RAUSCH JL, JOHNSON ME, FEI YJ, LI JQ, SHENDARKAR N, HOBBY HM, GANAPATHY V, LEIBACH FH. Initial conditions of serotonin transporter kinetics and genotype: Influence on SSRI treatment trial outcome. *Biological Psychiatry*, 2002; 51(9): 723-32.
39. POLLOCK BG, FERRELL RE, MULSANT BH, et al. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology* 2000;23 (5): 587-90.
40. KIM DK, LIM SW, LEE S, SOHN SE, KIM S, HAHN CG, CARROLL BJ. Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 17;11(1):215-9.
41. SMERALDI E, ZANARDI R, BENEDETTI F, DI BELLA D, PEREZ J, CATALANO M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3(6):508-11.
42. SERRETTI A, ZANARDI R, CUSIN C, ROSSINI D, LORENZI C, SMERALDI. Tryptophan hydroxylase gene associated with paroxetine antidepressant activity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(5):375-80
43. CUSIN C, SERRETTI A, ZANARDI R, LATTUADA E, RISSINI D, LILLI R, LORENZI C, SMERALDI E. Influence of monoamine oxidase A and serotonin receptor 2A polymorphisms in SSRI antidepressant activity. *International J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(1): 27-35.
44. PEREZ V, BEL N, CELADA P, ORTIZ J, ALVAREZ E, ARTIGAS F. Relationship between blood serotonin variables, melancholic traits and response to antidepressant treatments. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18: 222-30.
45. FIGUERAS G, PEREZ V, SAN MARTINO O, ALVAREZ E, ARTIGAS F. Pretreatment plasma 5-HT concentration predicts the short-term response to paroxetine in major depression. *Biol Psychiatry* 1999; 46: 518-24.
46. MŪCK-ŠELER D, PIVAC N, ŠAGUD M, JAKOVLJEVIĆ M, MIHALJEVIĆ-PELEŠ A. 2002.
47. SKOLNICK AA. Elevated cholesterol levels associated with nonresponse to fluoxetine treatment in major depressive disorder. *Psychosomatics* 2002; 43: 310-6.
48. BAREFOOT JC, SCHROLL M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93: 1976-80.
49. ARIYO AA, HAAN M, TANGEN CM, RUTLEDGE JC, CUSHMAN M, DOBS A, FURBERG CD. For the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Depressive Symptoms and Risks of Coronary Heart Disease and Mortality in Elderly Americans. *Circulation* 2000; 102: 1773-9.
50. MALHOTRA S, TESAR GE, FRANCO K. Mood, anxiety and somatoform disorders. *Current Psychiatry Reports*, 2000; 2(3): 1-9.
51. BALLENGER JC, DAVIDSON JRT, LECRUBIER Y, NUTT DJ, ROOSE SP, SHEPS DS. Consensus statement on depression, anxiety and cardiovascular disease. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (suppl 8): 24-7.
52. FRASURE-SMITH N, LESPÉRANCE F, TALAJIĆ M. Depression followein myocardial infarction: impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270: 1819-25.
53. FRASURE-SMITH N, LESPÉRANCE F, TALAJIĆ M. Depression and 18-month prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 999-1005.
54. BUSH DE, ZIEGELSTEIN RC, TAYBACK M et al. Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 88: 337-41.
55. CAMACHO A AND DIMSDALE JE. Platelets and psychiatry: lessons to be learnt from old and new studies. *Psychosomatic Med* 2000; 62: 326-36.
56. LEDERBORG F, GILLES M, MARAS A, HAMMAN B, COLLA M, HEUSER I, DEUSCHLE M. *Psychiatry Res* 2001; 102 (3): 255-61.
57. SHIMBO D, CHILD J, DAVIDSON K, GEER E, OSENDE JI, REDDY S, DRONGE A, FUSTER V, BADIMON JJ. Exaggerated serotonin-mediated platelet reactivity as a possible link in depression and acute coronary syndromes. *Am J Cardiology* 2002; 89: 331-3.
58. ROOSE SP, LAGHRISSE-THODE F, KENNEDY JS et al. Comparison of paroxetine and nortriptyline in depressed patients with ischemic heart disease. *JAMA* 1998; 279: 287-91.
59. HIPPISELEY-COX J, PRINGLE M, HAMMERSLEY V, CROWN N, WYNN A, MEAL A, COUPLAND C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: a control study in primary care. *BMJ* 2001; 323: 666-9.
60. HESSLINGER B, HARTE M, BARTH J, KLECHA D, BODE C, WALDEN J, BENDEL J, BERGER M. Comorbidity of depressive disorders and cardiovascular disease. Implications for diagnosis, pharmacotherapy and psychotherapy. *Nervenarzt* 2002; 73 (3): 205-18.
61. GLASSMAN AH, O'CONNOR CM, CALIFF RM, et al. MARDEKIAN CJ, HARRISON WM, for the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) Group Sertraline Treatment of Major Depression in Patients With Acute MI or Unstable Angina. *JAMA* 2002; 288 (6): 701-9.
62. SEREBRUANY VL, GURBEL PA, O'CONNOR CM. Platelet inhibition by sertraline and N-desmethylsertraline: a possible missing link between depression, coronary heart events and mortality benefits of selective serotonin uptake inhibitors. *Pharmacol Res* 2001; 43: 453-62.
63. POLLOCK BG, LAGHRISSE-THODE F, WAGNER WR. Evaluation of platelet activation in depressed patients with ischemic heart disease treated after paroxetine or nortriptyline treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2000 A; 20 (2): 137-40.
64. MUSSELMAN DL, MARZEC UM, MANATUNGA A, PENNA S, REEMSNYDER A, KNIGHT BT, BARON A, HANSON SR, NEMEROFF CB. Platelet reactivity in depressed patients treated with paroxetine: preliminary findings. *Arch Gen psychiatry* 2000; 57: 875-82.
65. SAUER WH, BERLIN JA, KIMMEL SE, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Myocardial Infarction. *Circulation*. 104:1894-98.