prof. dr hab. n. med.
Tadeusz Parnowski

Polskie Towarzystwo Psychogeriatryczne, Rada Języka Polskiego PAN

Mianseryna – miejsce i rola w leczeniu depresji

Mianserin – place and role in the treatment of depression

Prof. dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski

Polskie Towarzystwo Psychogeriatryczne, Rada Języka Polskiego PAN

For non-commercial use only

FARMAKOTERAPIA DEPRESJI

Po prawie 2 tys. lat obserwacji, poszukiwań, hipotez, wyciągania najczęściej błędnych wniosków w latach 50. XX w. rozpoczęła się era nowoczesnej farmakoterapii depresji. Pierwsze leki z działaniem przeciwdepresyjnym były dziełem przypadków – w latach 50. izoniazyd i iproniazyd, a następnie imipramina (1957) i amitryptylina (1961). Równolegle do szybkiego zwiększania się liczby leków trójpierścieniowych rozwijały się monoaminergiczne koncepcje patogenetyczne depresji: katecholaminowa (1967), serotoninowa (1965–1970), noradrenalinowa (1970–1980). Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne były efektywne, niestety miały poważne działania niepożądane: silne działanie kardiotoksyczne i wyraźne działanie antycholinergiczne. Ograniczało to w znacznym stopniu ich stosowanie u pacjentów z chorobami somatycznymi i zaburzeniami funkcji poznawczych oraz zwiększało ryzyko interakcji z lekami internistycznymi, także z działaniem antycholinergicznym (ośrodkowy zespół antycholinergiczny). Poszukiwania leków bezpieczniejszych, zwłaszcza z mniejszym wpływem kardiotoksycznym i minimalnym działaniem antycholinergicznym, doprowadziło do odkrycia w latach 70. leków dwupierścieniowych i czteropierścieniowych (maprotyliny, mianseryny, później mirtazapiny). Wprowadzenie hipotezy monoaminergicznej występowania depresji doprowadziło do zwrócenia uwagi na serotoninę (1953), co w efekcie spowodowało w latach 1976–1978 wprowadzenie pierwszego inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny – fluoksetyny. Rozpoczęła się era popularności inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) (fluoksetyna – lek na „szczęście"; paroksetyna – lek na „nieśmiałość"), osiągająca

STRESZCZENIE

Podstawową grupą leków stosowanych w terapii zaburzeń depresyjnych są inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, jednak nie we wszystkich przypadkach mogą one zostać zastosowane. Ograniczenia w przyjmowaniu leków z tej grupy występują np. u pacjentów z chorobami kardiologicznymi. Dodatkowo u części pacjentów występuje oporność na inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny. W takich sytuacjach zaleca się stosowanie starszych preparatów, przeważnie w ramach leczenia skojarzonego. W pracy przedstawiono przypadki zastosowania mianseryny należącej do starszej generacji leków przeciwdepresyjnych.

SŁOWA KLUCZOWE

depresja maskowana, mianseryna, zaburzenia depresyjne, zaburzenie afektywne dwubiegunowe

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 13.07.2025; 21:25,25

apogeum w latach 90. Niestety, dominacja tej grupy leków na rynku spowodowała usuwanie w cień leków starszych, m.in. mianseryny [1].

Także w latach 90. Smith zaproponował tzw. makrofagową teorię depresji, zgodnie z którą patogeneza tej choroby jest związana ze wzmożoną produkcją cytokin prozapalnych (IL-6, IL-1, TNF-α) przez makrofagi. Badania przeprowadzone w następnych latach potwierdziły poprawność tej koncepcji w licznych analizach stosowania leków przeciwdepresyjnych zarówno trójpierścieniowych, czteropierścieniowych, jak i SSRI [2, 3]. Także w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach potwierdzono wysoką efektywność wpływu przeciwzapalnego mianseryny na wartości cytokin zapalnych występujących podczas stresu [4].

Koncepcja ta pozwoliła nie tylko lepiej zrozumieć patomechanizmy depresji, ale także stała się użyteczna w badaniach nad efektywnością i bezpieczeństwem stosowania leków przeciwdepresyjnych w depresjach w różnych wieku (depresje o późnym początku) i różnych stanach (depresje w chorobach somatycznych i ośrodkowego układu nerwowego). Dokonano podziału leków na dwie grupy: działające głównie na neuroprzekaźnictwo i głównie na receptory. W pierwszej grupie znajdują się takie leki, jak np.: SSRI, wenlafaksyna, duloksetyna, do drugiej grupy należą zaś mirtazapina i mianseryna – pochodna piperazynoazepiny, która głównie działa antagonistycznie na receptory α_1-adrenergiczne, α_2-adrenergiczne i histaminowe H_1. Działanie na receptory serotoninowe ($5HT_1$, $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$, $5HT_3$) jest słabo zaznaczone.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach stwierdzono, że wielokrotne podawanie mianseryny nasila wiązanie z receptorami D_3, co z kolei prowadzi do zmian adaptacyjnych w strukturach o największym zagęszczeniu tych receptorów, np. w łupinie jądra półleżącego przegrody. Wielokrotne podawanie leku zmniejsza gęstość receptorów D_1 w układzie limbicznym i prążkowiu. Natomiast wyraźny jest wpływ mianseryny na zwiększenie gęstości receptorów $5HT_{1A}$ oraz zmniejszenie gęstości $5HT_{2C}$ [5].

Wśród pozytywnych cech mianseryny należy wymienić brak działania kardiotoksycznego oraz antycholinergicznego. Umożliwia to bezpieczne leczenie depresji w chorobach nowotworowych [6], w depresjach występujących po zawałach mięśnia sercowego [7], ale także w zmniejszaniu nasilenia akatyzji i dyskinez, jak również objawów negatywnych po stosowaniu leków przeciwpsychotycznych [8, 9].

W praktyce klinicznej mianserynę stosuje się najczęściej w monoterapii w stanach lękowych i depresjach z zaburzeniami snu, ale wyniki badań wskazują, że jest to też niezwykle przydatny lek w terapii depresji lekoopornych. W 2019 r. przeprowadzono metaanalizę 10 badań randomizowanych (wśród 2731 pacjentów), w której analizowano działanie przeciwdepresyjne mianseryny, mirtazapiny i buspironu oraz leków przeciwpsychotycznych dodanych do terapii depresji (kariprazyny, kwetiapiny, zyprazydonu, olanzapiny). Wyniki badania wskazały, że najlepszy efekt terapeutyczny osiągano po zmianie leczenia na mianserynę lub dodaniu mianseryny do poprzednio stosowanego leku. Nie otrzymywano takiego efektu w czasie stosowania mirtazapiny ani buspironu. Zastosowanie leków przeciwpsychotycznych także znacząco zmniejszało nasilenie depresji, zwłaszcza zastosowanie kariprazyny. Niestety w czasie stosowania tych leków odnotowano znaczącą liczbę przerwanych terapii z powodu działań niepożądanych (RR = 1,57–1,68) [10].

Leczenie depresji lekoopornych o znacznym nasileniu od wielu lat jest zagadnieniem wielokrotnie analizowanym i prowokującym wiele pytań. Rozwiązanie problemu komplikują fakt, że obecnych jest ok. 15 różnych definicji lekooporności, ale także złożoność różnych czynników mogących ją wywoływać (tab. 1). Jednym z głównych zagadnień jest pytanie o to, kiedy zamieniać monoterapię na leczenie skojarzone i jaki rodzaj leku, w kontekście mechanizmu jego działania, dodanego do terapii należy uwzględnić. Próby odpowiedzi na te pytania dokonali Henssler i wsp. w metaanalizie 39 randomizowanych badań u 6751 pa-

TABELA 1

Czynniki zwiększające ryzyko lekooporności.
• cechy kliniczne depresji i zaburzeń afektywnych (depresja atypowa, psychotyczna)
• współchorobowość, cechy osobowości (histrioniczne, neurotyczne, antyspołeczne)
• metabolizm leku i farmakodynamika (szybki metabolizm enzymów CYP450)
• interakcje leków
• schorzenia somatyczne
• schorzenia neurologiczne, stan OUN
• nałogi (alkohol, tytoń)
• sytuacja socjalna, środowiskowa, osamotnienie
• konflikty w małżeństwie, miejscu pracy
• czynniki demograficzne

ABSTRACT

The main group of drugs used in the treatment of depressive disorders are selective serotonin reuptake inhibitor, but they cannot be used in all cases. Restrictions in taking this group occur, for example, in patients with cardiac diseases. In addition, some patients are resistant to selective serotonin reuptake inhibitors. In such situations, it is recommended to use older drugs, usually as part of combination therapy. The paper presents cases of using mianserin, which belongs to the older generation of antidepressants.

KEY WORDS

masked depression, mianserin, depressive disorder, bipolar affective disorder

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 13.07.2025; 21:25,25

cjentów leczonych z powodu nasilonej depresji różnymi inhibitorami wychwytu zwrotnego (serotoniny, noradrenaliny i dopaminy).

Do podstawowej terapii pacjentom dodano leki działające antagonistycznie w stosunku do presynaptycznych autoreceptorów α_2-adrenergicznych (mianserynę, mirtazapinę lub trazodon). Wyniki metanalizy wykazały, że w leczeniu skojarzonym otrzymano znacząco lepsze wartości niż w monoterapii, głównie w odniesieniu do mianseryny, mirtazapiny i trazodonu. Nie uzyskano poprawy efektywności leczenia po dodaniu bupropionu. We wszystkich podgrupach liczba przerwanych terapii była niewielka i na podobnym poziomie. We wnioskach autorzy zwrócili uwagę, że antagonistów presynaptycznych autoreceptora α_2 można stosować w nasilonej depresji jako leczenie pierwszego rzutu [11].

OPISY PRZYPADKÓW

PRZYPADEK 1.

Pan NZ, lat 60, od 33 lat cierpi na zaburzenia afektywne dwubiegunowe. W początkowym okresie choroby wystąpił epizod depresji, a następnie epizod manii z pobudzeniem, z powodu której był hospitalizowany. Po 2 miesiącach miał miejsce kolejny epizod depresji o nasileniu znacznym z wyraźnym spowolnieniem psychoruchowym i myślami samobójczymi. W czasie hospitalizacji wykonano 12 zabiegów elektrowstrząsowych, po czym uzyskano remisję. Zalecono przyjmowanie węglanu litu w dawkach 1250–1500 mg/24 h. Stężenie litu w surowicy: 0,78 mmol/l. Remisja trwała 9 lat, po czym w ciągu następnych 13 lat wystąpiły 4 epizody depresji o niewielkim nasileniu (subdepresje), trwające średnio ok. 2 miesięcy. W obrazie klinicznym dominowało obniżenie nastroju i napędu psychoruchowego, okresowo z miernie nasilonym lękiem. Z tego powodu do węglanu litu dołączono wenlafaksynę w niewielkich dawkach (75 mg do 150 mg/24 h) oraz lamotryginę do 150 mg/24 h. Lęk ustępował po lorazepamie 0,5–1 mg. Pacjent przyjmował jednorazowe dawki lorazepamu. Stężenie litu (1250 mg/24 h) w surowicy utrzymywało się na poziomie 0,65–0,70 mmol/l. Wyniki badań laboratoryjnych (w tym TSH, enzymy wątrobowe, filtracja nerek) były prawidłowe.

Namówiony przez znajomych pacjent w latach 2020–2021 przyjmował seleninotrigliceryd w dawce 1–3 ml/24 h. W tym czasie stwierdzono w badaniach kontrolnych stężenie litu w surowicy 0,2 mmol/l. Wystąpił kolejny epizod depresji o nasileniu umiarkowanym, a następnie znacznym. Podwyższono dawkę wenlafaksyny do 300 mg/24 h, odstawiono seleninotrigliceryd, podwyższono dawkę węglanu litu do 1500 mg/24 h. Stan pacjenta nie ulegał zmianie, lekarz zlecił reboksetynę, którą chory przyjmował przez miesiąc, początkowo w dawce 4 mg/24 h, a następnie 8 mg/24 h. Po 4 mg reboksetyny nastąpiła niewielka poprawa, po 8 mg pojawił się silny niepokój z nasiloną somatyzacją (uczucie wewnętrznego rozdygotania, napięcie w karku, kończynach górnych, przewodzie pokarmowym), zaburzenia I i II fazy snu, nasilona potliwość. Z tego powodu chory zaczął stosować lorazepam w dawkach wzrastających do 8 mg/24 h. Na noc przyjmował 10 mg zolpidemu.

Pacjent zgłosił się w depresji o nasileniu znacznym z dominującym lękiem, zaburzeniami struktury snu, myślami depresyjnymi, bez myśli i tendencji samobójczych. Potwierdzał zaburzenia funkcji poznawczych (głównie koncentracji uwagi), niezdolność do prawidłowego funkcjonowania. Odstawiono reboksetynę, zalecono przyjmowanie paroksetyny w dawkach wzrastających do 30 mg, z powodu niepokoju pacjent otrzymał kwetiapinę w dawkach wzrastających do 300 mg/24 h. Jednocześnie rozpoczęto powolne odstawianie zolpidemu i lorazepamu – w ciągu miesiąca odstawiono zolpidem, obniżono dawkę lorazepamu do 2,5 mg/24 h. W ciągu następnego miesiąca odstawiono lorazepam, a ponieważ nadal w obrazie klinicznym dominował niepokój – zlecono hydroksyzynę do 125 mg/24 h i prometazynę do 100 mg/24 h. Niepokój uległ znacznemu zmniejszeniu, nadal występował głównie w godzinach rannych, ustępował w godzinach przedwieczornych na 2–5 h. Zwiększono dawkę paroksetyny do 40 mg, po czym uzyskano dalsze minimalne zmniejszenie niepokoju. Nastrój nadal był obniżony, występowały zaburzenia snu, głównie II fazy (chory budził się 1–3 razy bez niepokoju). Z powodu braku dalszej poprawy stanu psychicznego oraz w zakresie zaburzeń snu zlecono na noc mianserynę do 30 mg, po czym uzyskano regulację snu. Pacjent zaczął lepiej funkcjonować w ciągu dnia, jego nastrój się poprawił, apetyt był prawidłowy. Wykonywał prawidłowo codzienne czynności (odwożenie wnuczki do przedszkola, wizyty w urzędach), jednak skarżył się na obecny niepokój, chociaż był on znacznie mniej nasilony. Odstawiono prometazynę, zmniejszono dawkę hydroksyzyny do 100 mg/24 h i podano pregabalinę 150 mg/24 h, co spowodowało bardzo szybkie i wyraźne ustąpienie niepokoju. Po 4 tygodniach przyjmowania mianseryny oraz 12 tygodniach stosowania paroksetyny stwierdzono ustąpienie objawów depresji.

Omówienie

Pacjent z chorobą afektywną dwubiegunową był ustabilizowany na węglanie litu 1250 mg/24 h, lamotryginie 150 mg/24 h oraz wenlafaksynie 75–150 mg/24 h. Aktualna faza depresyjna została prawdopodobnie wyzwolona szybką zmianą stężenia litu w surowicy. Nasilony niepokój początkowo można było wiązać z podaniem inhibitora wychwytu zwrotnego noradrenaliny w zbyt szybko podwyższonej dawce do 8 mg/24 h. Całkowite leczenie tej fazy depresyjnej trwało 4 miesiące, w tym czasie stan psychiczny chorego powoli się poprawiał – stosowano paroksetynę 40 mg/24 h, a remisję uzyskano po dodaniu mianseryny 30 mg/24 h. Pacjent dobrze tolerował terapię skojarzoną.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 13.07.2025; 21:25,25

Problemem stał się lęk i niepokój, którego nasilenie było nieadekwatne do poprawy stanu psychicznego. Najprawdopodobniejszą przyczyną było uzależnienie od lorazepamu i zolpidemu oraz wystąpienie objawów zespołu odstawiennego. Nasilone objawy tego zespołu trwały przez 5 tygodni i uległy zmniejszeniu w czasie podawania kwetiapiny 300 mg/24 h, hydroksyzyny 125 mg/24 h, prometazyny 100 mg/24 h, a w końcowej fazie leczenia – pregabaliny 150 mg/24 h. Ostatnie badanie stężenia litu w surowicy wyniosło 0,53 mmol/l.

PRZYPADEK 2.

Pani AB, 55-letnia dziennikarka, zgłosiła się po namowie internisty, któremu skarżyła się na występowanie trudności z oddychaniem (płytki oddech), kołatanie serca, osłabienie, męczliwość, pogorszenie apetytu i uczucie starości. Zauważyła, że porusza się wolniej, częściej występują zawroty głowy. Stan taki trwa od ok. 8 miesięcy. Lekarz nie stwierdził żadnej choroby somatycznej, poza nadciśnieniem tętniczym 150/90 mmHg i pojedynczymi skurczami dodatkowymi serca.

W czasie badania somatycznego i neurologicznego pacjentka pozostawała spokojna, jej skóra była przesuszona, odwodniona. Czynność serca miarowa wolna 65/min, tony czyste. Napięcie mięśni kończyn górnych i dolnych prawidłowe. Odruchy głębokie żywe, symetryczne. Odruchy kolanowe i skokowe oraz odruch podeszwowy – prawidłowe, chód prawidłowy.

Choroby przebyte: częste infekcje gardła. Pacjentka negowała utraty przytomności, urazy, złamania i operacje. Pali papierosy od ok. 25 lat.

Chora ocenia siebie jako osobę pogodną, życzliwą, aktywną społecznie i w życiu osobistym, żywo reagującą na wydarzenia pozytywne i negatywne, mająca wielu przyjaciół. Od kilku miesięcy dostrzega trudności w koncentracji uwagi, gorzej zapamiętuje, trudniej przypomina sobie fakty. Zauważyła także, iż dłużej podejmuje decyzje, ma więcej wątpliwości związanych z właściwym ocenianiem wydarzeń. Pytana o rodzinę podała, że jej mama jest osobą wycofaną społecznie w ciągłym niepokoju o to, że coś może się pacjentce stać. Nie leczyła się.

W czasie zbierania wywiadu chora potwierdziła wcześniejszy kontakt z psychiatrami w młodości. W wieku 20 lat bardzo przeżyła śmierć ukochanego dziadka, nie mogła „otrząsnąć się" przez kilka miesięcy. Czuła wtedy bóle w klatce piersiowej, występowały: zaburzenia snu I fazy, pogorszenie apetytu, ciągłe uczucie wewnętrznego napięcia. Udała się do psychiatry, który zapisał jej „jakiś" lek i zalecił przyjmowanie go przez miesiąc, a także zasugerował kontakt z psychoterapeutą. Pacjentka chodziła na psychoterapię przez rok, po czym poczuła się lepiej i przerwała kontakty z psychoterapeutą. W wieku 30 lat lekarz ginekolog po badaniu skierował pacjentkę do onkologa z powodu stwierdzenia guza piersi. Bardzo bała się pójść na badanie, w obawie przed potwierdzeniem rozpoznania choroby nowotworowej. Także wtedy czuła stały niepokój wewnętrzny, trudności w skupianiu uwagi, pogorszenie łaknienia, zaburzenia snu oraz natrętne myśli o końcu życia. Po wizycie u onkologa i wykonaniu mammografii lekarz stwierdził gruczolakowłókniak piersi i uspokoił pacjentkę, mówiąc, że nie ma potrzeby leczenia. Mimo tego faktu chora nadal się bała, że okresowo występujące bóle głowy, zaparcia, uczucie ucisku w klatce piersiowej mogą być objawami przerzutów. Z powodu bezsenności psychiatra zapisał jej mirtazapinę 15 mg/noc. Po 3. dniu przyjmowania nie mogła spać, błądziła po mieszkaniu, zwidywały jej się cienie innych osób, sądziła, że jest karana za nieznane grzechy. Odstawiono mirtazapinę, po czym pacjentka poczuła się lepiej, przyjmowała tylko hydroksyzynę i czasem, gdy niepokój się nasilał – alprazolam w dawce 0,5 mg doraźnie. Po 6 miesiącach poczuła się dobrze. Stan psychiczny: orientacja prawidłowa, kontakt rzeczowy. Wypowiedzi pełne, fluencja płynna. Nastrój lękowy, afekt żywy, dostosowany do treści rozmowy. Niektóre wypowiedzi zawierały interpretacje hipochondryczne. Pacjentka nie wypowiadała urojeń, negowała omamy. Krytycyzm chorobowy powierzchowny.

W czasie wizyty wykonano inwentarz depresji Becka – 15/63 pkt oraz krótki test oceny stanu psychicznego – 33/38 pkt. Zlecono wykonanie badania neuroobrazowego – tomografii głowy. Do czasu przeprowadzenia badania zalecono przyjmowanie mianseryny ze stopniowym podwyższaniem dawki do 30 mg/noc.

Po 2 tygodniach chora przyniosła wynik badania tomograficznego, w którym stwierdzono niewielkie poszerzenie przestrzeni płynowych nad płatami czołowymi oraz leukoarajozę w okolicach komór bocznych. Tolerancja leku była dobra przy dawce 20 mg/noc, pacjentka spała bez przerw ok. 7 h. Czuła się także spokojniejsza w ciągu dnia. Zalecono podwyższenie dawki do 30 mg/noc, a następnie 40 mg/noc. Po 4 tygodniach zgłaszane dolegliwości ustąpiły.

Omówienie

Ustalono wstępne rozpoznanie depresji maskowanej, ponieważ zostały spełnione kryteria diagnostyczne: okresowość występowania i obraz kliniczny zespołu depresyjnego o niewielkim nasileniu z niepokojem, mimo braku obniżonego nastroju. Chorzy z depresjami maskowanymi, które występują w przy- padku ok. 15% wszystkich stanów depresyjnych, najczęściej zgłaszają się nie do psychiatrów, lecz do lekarzy internistów, POZ lub innych specjalności w zależności od dominujących objawów (tab. 2).

Ułatwieniem w postawieniu prawidłowej diagnozy jest pytanie o występowanie zaburzeń afektywnych u krewnych I stopnia. Charakterystyczna jest także dobra reakcja na leki przeciwdepresyjne odpowiednio dobrane i w odpowiednich dawkach. Pacjenci nieleczeni wcześniej lekami przeciwdepresyjnymi reagują dobrze na niższe dawki leków. U omawianej pacjentki najpraw-

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 13.07.2025; 21:25,25

TABELA 2

Czynniki zwiększające ryzyko lekooporności.	
Zespoły bólowe i zaburzenia psychosomatyczne	bóle głowy, bóle nerwów obwodowych i splotów nerwowych, nasilające się nocami, np. bóle zębów, dławica piersiowa rzekoma, stany spastyczne dróg żółciowych, świąd skóry, parestezje, jelito drażliwe
Maska neurotyczna	zespół lęku wolnopłynącego, niepokój, zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia snu, męczliwość, okresy lęku napadowego, zespół agorafobii, zespół natręctw
Lenistwo okresowe	spowolnienie ruchowe rano, poczucie zmęczenia, dyskomfortu, pogorszenie aktywności złożonej, niechęć do działania
Zaburzenia rytmów biologicznych	hiposomnia, hipersomnia, jadłowstręt okresowy, bulimia okresowa, całkowita impotencja
Pseudootępienie	pogorszenie wydolności intelektualnej, spowolnienie myślenia, pogorszenie pamięci
Maski behawioralne	okresowe nadużywanie alkoholu lub leków
Depresja bez depresji	zmęczenie, mniejsza sprawność fizyczna, niepokój, zaburzenia snu, objawy wegetatywne

dopodobniej wystąpiły wcześniej dwa epizody depresji. Zlecenie przyjmowania mirtazapiny było decyzją słuszną, a pojawienie się zaburzeń świadomości jest niezwykle rzadkie.

Adres do korespondencji
prof. dr hab. n. med. Tadeusz Parnowski
Rada Języka Polskiego przy Prezydium Polskiej Akademii Nauk
00-330 Warszawa, ul. Nowy Świat 72

Piśmiennictwo

1. Łoza B, Parnowski T. Nowa depresja. Nowe leczenie. Medical Education, Warszawa 2013.
2. Capuron L, Dantzer R. Cytokines and depression: the need for a new paradigm. Brain Behav Immun. 2003; 17(suppl 1): 119-24.
3. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol Psychiatry. 2009; 65(9): 732-41.
4. Manikowska K, Mikołajczyk M, Mikołajczak P et al. The influence of mianserin on TNF-a, IL-6 and IL-10 serum levels in rats under chronic mild stress. Pharmacol Rep. 2014; 66: 22-7.
5. Kostowski W, Pużyński S. Pychofarmakologia kliniczna i doświadczalna. PZWL, Warszawa 1996.
6. Costa D, Mogos I, Toma T. Efficacy and safety of mianserin in the treatment of depression of women with cancer. Acta Psychiatr Scand. 1985; 72(320): 85-92.
7. Kopera H, Fluch N, Harpf H et al. Cardiovascular effects of mianserin – a comparative study with amitriptyline and a placebo in healthy subjects Cochrane Central Register of Controlled Trials. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol. 1980; 18(3): 104-9.
8. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T et al. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. Int Clin Psychopharmacol. 1997; 12(4): 199-205.
9. Kishi T, Iwata N. Meta-analysis of noradrenergic and specific serotonergic antidepressant use in schizophrenia. Int J Neuropsychopharmacol. 2014; 17(2): 343-54.
10. Davies P, Ijaz S, Williams CJ et al. Pharmacological interventions for treatment-resistant depression in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 12(12): CD010557. http://doi.org/10.1002/14651858.CD010557.pub2.
11. Henssler J, Alexander D, Schwarzer G et al. Combining Antidepressants vs Antidepressant Monotherapy for Treatment of Patients With Acute Depression. A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2022; 79(4): 300-12. http://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.4313.

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/jebm/index: 13.07.2025; 21:25,25