

Nem pszichiátriai gyógyszerek szorongást és depressziót kiváltó mellékhatásai

Kirilly Eszter dr.¹ ■ Gonda Xénia dr.^{2, 3}
Juhász Gabriella dr.^{1, 3} ■ Bagdy György dr.^{1, 3}

¹Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerhatástani Intézet, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Kútvölgyi Klinikai Tömb, Klinikai és Kutatási Mentálhigiénés Osztály, Budapest

³Magyar Tudományos Akadémia–Semmelweis Egyetem, Neuropszichofarmakológiai és Neurokémiai Kutatócsoport, Budapest

Annak ellenére, hogy számos szomatikus betegség kezelésére alkalmazott – például daganatellenes, antimikrobás, immunmoduláns, neurológiai, illetve hormonháztartásra ható – gyógyszer hathat negatív irányban a hangulatra, ezt egészen a rimonabant 2008-ban emiatt történt visszavonásáig nem kezelték jelentőségének megfelelően. A szerzők a teljes gyógyszerpalettát áttekintve tárgyalják a szorongást és a depressziót, mint gyógyszer-mellékhatásokat. A gyógyszerválasztásnál minden esetben figyelembe kell venni, ha a betegeknél magas a depresszió kialakulásának a kockázata, például, ha már korábban előfordult vagy jelenleg is fennáll a depressziós epizód vagy betegség, ha a családi anamnézisben előfordul depresszió, illetve ha a betegnél olyan neurotikus személyiségvonások állnak fenn, amelyek következtében sérülékenyebb a depressziót kiváltó hatásokkal szemben. A veszélyt jelentő gyógyszerek felírása előtt emellett célszerű figyelembe venni az alkalmazni kívánt szer hatékonyságát, a rendelkezésre álló alternatív gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiás lehetőségeket, és minden esetben biztosítani kell a beteg monitorozását a kezelés során az esetleges depressziós vagy szorongásos tünetek mihamarabbi észlelése érdekében. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1327–1336.

Kulcsszavak: depresszió, pszichiátriai mellékhatások, rimonabant, gyógyszermellékhatás, személyre szabott orvoslás

Anxiogenic and depressogenic side-effects of non-psychiatric drugs

Although medications such as anticancer, antimicrobial, immunomodulatory, neurological or hormonal therapies may have a negative impact on mood, adequate attention was not paid until the withdrawal of rimonabant in 2008. In the present study the authors review full spectrum of currently available medications discussing anxiety and depression as possible adverse effects of treatment. A relatively high risk of depression should always be considered when pharmacotherapy applied, especially if current depressive episodes, positive family history, or neurotic personality traits increasing susceptibility to depressogenic effects. Prior to start of medical treatment, the potential effectiveness of the given drug should be precisely evaluated, and alternative medical and non-medical treatment options should also be carefully considered. In addition, monitoring patients during treatment for signs of depressive or anxious symptoms is necessary. *Orv. Hetil.*, 2013, *154*, 1327–1336.

Keywords: depression, psychiatric side-effects, rimonabant, adverse effects, personalized medicine

(Beérkezett: 2013. június 12.; elfogadva: 2013. július 4.)

Rövidítések

COPD = krónikus obstruktív tüdőbetegség; GnRH = gonadotropint felszabadító hormon; INF- α = interferon- α ; RIO = Rimonabant in Obesity; SM = sclerosis multiplex; WHO = Egészségügyi Világszervezet

Gyógyszerkincsünk rohamos gyarapodása azzal jár, hogy egyre többféle mellékhatással is számolnunk kell. A betegségekkel, illetve a betegségek kezelésével kapcsolatos tudományos ismereteink fejlődésével egyre több állapotra egyre többféle gyógyszert szedünk, és e gyógyszerek nem kis része, jótékony terápiás hatása mellett, hozzájárulhat depresszív tünetek, illetve depresszió kialakulásához vagy manifesztálódásához (1. táblázat).

A depresszió alapvetően igen gyakori az átlagnépességben, emiatt, valamint epizodikus jellege miatt, nehéz megállapítani, hogy valamilyen szomatikus betegség mellett a depresszió komorbid fennállása véletlen egybeesés egy szomatikus betegséggel vagy a betegségnek, illetve az adott betegségre szedett gyógyszernek a következménye [1]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) előrejelzése szerint 2030-ra a depresszió lesz a lakosságot legjobban sújtó betegség a közepes és magas nemzeti jövedelemmel rendelkező országokban [2, 3]. Elvárható tehát az orvostól, hogy ezt a veszélyt gyógyszerhatások révén lehetőleg ne fokozza.

A depressziós tünetek kialakulását eredményező gyógyszerek hatása lehet közvetlen, például annak az eredménye, hogy az adott molekula a központi idegrendszerben befolyásolja a depresszió kialakulásában szerepet játszó neurotranszmitterek szintjét vagy receptorainak számát és működését, illetve közvetett, például csökkent sejttanyagcserét, fáradtságot, csökkent étvágyat, szedációt vagy más mellékhatásokat okozva, később frusztrációhoz, demoralizációhoz vagy manifeszt depressziós epizódhoz vezet.

A felnőtt populáció nagy része – különösen az idősebbek – valamilyen szomatikus betegség következtében gyógyszeres terápiára szorul [4]. Az akut szív- és/vagy cukorbetegségben szenvedő, veseproblémával vagy rákos betegséggel küszködő páciensek között az átlagpopulációhoz képest jóval magasabb arányban alakul ki depresszió. Így nagyon fontos kérdés, hogy hogyan alkalmazzunk farmakoterápiát a depresszióhoz vezető vagy egyéb szomatikus betegségek kezelésére, és hogy ki tudjuk-e szűrni a kezelés következtében a depresszió kialakulására fokozottan veszélyeztetett populációt.

Különösen nagy figyelmet kell erre fordítani idős betegek esetében, egyrészt mivel ebben a populációban gyakoribb a depresszió előfordulása, másrészt többféle gyógyszert szednek. Míg a normálpopulációban a depressziós fázis előfordulása egy adott időpontban 1–3%, idős emberek esetében meghaladhatja a 10%-ot, ráadásul 65 év felett a nők mintegy 57%-a, a férfiak 44%-a szed legalább ötféle gyógyszert hetente [5, 6].

Számos gyógyszer, például az antikonvulzívumok (barbiturátok, vigabatrin és topiramát), Parkinson-kór (levodopa, amantadin) vagy migrénes fejfájás kezelésére alkalmazott gyógyszerek (flunarizin), béta-blokkolók (propranolol, metoprolol), fertőzésellenes és immunmoduláns szerek (mefloquin, interferon-alfa, interleukin-2), hormonok (kortikoszteroidok, gonadotropinfelszabadító hormon agonistái, progeszterontartalmú implantált fogamzásgátlók), izotretinoin és a rimonabant esetében konkrét adatokkal rendelkezünk a pszichiátriai mellékhatásokat illetően (1. táblázat).

Neurológiai gyógyszerek

Epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Az epilepsziás betegeknél az egészséges felnőtt-, illetve más krónikus betegségben szenvedő populációval összehasonlítva a depresszió kialakulásának a kockázata sokkal magasabb, akár 80% is lehet [7, 8]. Emellett leírták az öngyilkosságok, illetve öngyilkossági kísérletek számának emelkedését is epilepsziaellenes gyógyszerek szedésével összefüggésben. Számos antiepileptikumról bebizonyították, hogy kapcsolatba hozható a depresszív tünetek kialakulásával. Három, a GABAerg rendszeren ható gyógyszert, illetve csoportot fontos kiemelni: a barbiturátokat, a vigabatrint és a topiramátot, amelyek alkalmazása mellett a depresszív tünetek előfordulása legalább 10% [9].

A fenobarbitál az egyik legrégebb óta alkalmazott antikonvulzáns, és az első gyógyszer, amelyet összefüggésbe hoztak a depresszióval [10]. Brent és mtsai azt találták, hogy fenobarbitállal kezelt epilepsziás gyerekekben 40%-ban alakult ki depresszió, szemben a carbamazepinnel kezelt páciensekkel, ahol ez az érték csak 4% volt [11, 12]. Egy 90 tanulmányt összefoglaló közlemény szerint, amelyben négyféle antiepileptikumot, a phenytoint, a carbamazepint, a barbiturátokat és a valproátot hasonlították össze epilepsziás és egészséges önkéntesekben, azt találták, hogy leginkább a barbiturátok esetén jelentkeztek a negatív mellékhatások, beleértve a depressziót [13]. Ugyan számos más okból is barbiturátkezelést ma már ritkán alkalmazunk epilepsziában, fontos hangsúlyozni, hogy amennyiben mégis barbiturát adása szükséges, a beteget mindenképpen monitorozni kell ezen mellékhatások irányába is.

Levinson és mtsai kettős vak, placebokontrollált vizsgálatukban azt találták, hogy a vigabatrinnal kezelt személyekben a depresszió előfordulása 12% volt, szemben a placebóval kezelt csoportban tapasztalt 3,5%-kal [14]. A topiramáttal kezelt betegek mintegy 10%-ában alakultak ki dóziszfüggően depressziós tünetek, és azon személyek esetében sokkal gyakrabban, akiknek a családjában vagy anamnézisében előfordult már a depresszió vagy más pszichiátriai betegség [9, 15, 16].

Magas dózisu zonisamiddal kezelt betegek esetében a depresszió előfordulását mintegy 7%-nak találták, de

1. táblázat | Bizonyítottan vagy feltételezhetően szorongást és/vagy depressziót okozó gyógyszerek listája

BIZONYÍTOTT szorongást és/vagy depressziót okozó mellékhatás	FELTÉTELEZETT szorongást és/vagy depressziót okozó mellékhatás
NEUROLÓGIAI GYÓGYSZEREK	
<i>Antiepileptikumok</i>	
<i>Barbiturátok:</i> például fenobarbitál <i>Egyéb:</i> vigabatrin, topiramát	Tiagabin, zonisamid, levetiracetam, felbamát
<i>Parkinson-kór kezelésére alkalmazott gyógyszerek</i>	
	Levodopa, amantadin
<i>A migrén gyógyszerei</i>	
Flunarizin	
<i>Sclerosis multiplex kezelésére alkalmazott gyógyszerek</i>	
	Interferon-β
ELHÍZÁSELLENES SZEREK	
Rimonabant*	
KERINGÉSRE HATÓ SZEREK	
Rezerpin*	<i>β-blokkolók:</i> propranolol, metoprolol methyldopa
ANTIMIKROBÁS ÉS PARAZITAELLENES SZEREK	
	<i>Antibiotikumok:</i> fluorokinolon, metronidazol <i>Antituberkulotikumok:</i> ciklonerin, etionamid, kinolonok
<i>Virusellenes szerek</i>	
Efavirenz	Oseltamivir
<i>Gombaellenes szer:</i> amphotericin B	<i>Maláriaellenes szer:</i> mefloquin
<i>Giardiasis és trichomoniasis elleni gyógyszerek</i>	
	Metronidazol
ONKOLÓGIAI GYÓGYSZEREK	
<i>Direkt DNS-károsító szerek</i>	
Cisplatin, busulfán	Procarbazin, carmustin
<i>Mitotikus orsókra ható szerek</i>	
<i>Taxánok:</i> paclitaxel, docetaxel	<i>Vinca alkaloidok:</i> vincristin, vinblastin
<i>Antimetabolitok</i>	
Pemetrexed	
<i>Multikinázgátlók</i>	
	Sunitimib, sorafenib
<i>Tirozinkináz-gátlók</i>	
	Imatinib, dasatinib, nilotinib
IMMUNMODULÁNS SZEREK	
<i>Citokinterápia</i>	
Interleukin-2, interferon-α	
AKNE KEZELÉSÉRE ALKALMAZOTT GYÓGYSZER	
Izotretinoin	
HORMONTERÁPIA	
<i>GnRH-agonisták:</i> leuprolid, goserelin	<i>Progeszterontartalmú orális fogamzásgátlók</i>
<i>Antiösztrogén:</i> tamoxifen, clomifen	
<i>Aromatázgátló:</i> anasztrozol	
<i>Kortikoszteroidok</i>	
HÖRGŐTÁGÍTÓ	
	Montelukast

*Hazánkban nincs forgalomban.

A kisebb kategóriák *dőlt* betűvel vannak szedve.

amennyiben monoterápiát alkalmaznak és fokozatosan állítják be a dózist, jelentősen csökkenthető a hangulati zavarok előfordulásának a valószínűsége [17, 18].

Más antiepileptikumok, így a tiagabin, a levetiracetam és a felbamat esetében a depresszógén hatás közepes mértékű, és a betegek nagyjából 4%-ánál alakul ki depresszió a kezelés során. A phenytoin, ethosuximid, carbamazepin, oxcarbazepin, gabapentin, valproát, pregabalin és a lamotrigin elenyésző esetben okozott hangulatváltozást.

Parkinson-kór kezelésére alkalmazott gyógyszerek

A Parkinson-kóros betegeknel számos vizsgálat szerint a depresszió gyakorisága mintegy 25–45%, ami mellett, hogy szignifikánsan gyakoribb az egészséges felnőtt populáció esetében tapasztalható értéknél, jelentősen befolyásolja az életminőséget is. A levodopakezelés a betegek jelentős százalékában depressziót okozhat [19, 20]. *Imamura és mtsai* vizsgálatai szerint egyéves levodopakezelés alatt a depresszió előfordulása szignifikánsan megemelkedett [21].

A Parkinson-kór kiegészítő terápiájára használt amantadinról is azt találták, hogy a betegek egy kis százalékában fokozódhat a depresszió kialakulása [22], azonban az eredmények ellentmondóak, standard terápia mellett akár antidepresszív hatása is lehet [23]. Mindezen eredményeket figyelembe véve, ezeket a gyógyszereket mindenképpen körültekintően szükséges alkalmazni.

Migrén kezelésére alkalmazott gyógyszerek

A migrénes fejfájás is gyakran társul a depresszióhoz, ezen betegekben mintegy kétszer–négyeszer magasabb a depresszió kialakulásának a kockázata. Mindkét betegség háttérben alapvető patofiziológiai tényezők, például a fájdalomszabályozás, a peptiderg, a szerotonerg és a GABAerg rendszer vagy az ionszatornák működésének a megváltozása áll [24]. Az akut és profilaktikus kezelésre is alkalmazott kalciumantagonista flunarizin a betegek mintegy 8%-ában olyan súlyos depressziót okozott, ami a kezelés abbahagyását tette szükségessé [25], ezért csak második vonalbeli szernek alkalmazzák. A korábban már említett topiramátot is alkalmazzák migrénes fejfájás kezelésére. A depresszióra hajlamos betegeknel e két gyógyszert célszerű kerülni, azonban, ha mégis alkalmazásra kerül sor, a hangulati állapotot mindenképpen monitorozni szükséges.

Sclerosis multiplex kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Hasonlóan az eddig említett neurológiai betegségekhez, a sclerosis multiplexben szenvedő páciensek esetében

is magas a depresszió kialakulásának a kockázata. A sclerosis multiplex (SM) kezelésében leggyakrabban az interferon- β (INF- β) 1a-t és 1b-t alkalmazzák. *Mohr és mtsai* úgy találták, hogy INF- β -kezelés hatására markánsan fokozódtak a depresszív tünetek és az öngyilkossági gondolatok [26], a legtöbb újabb tanulmány azonban nem talált szignifikáns összefüggést a depresszió kialakulása és a gyógyszer szedése között [27, 28]. Összességében elmondható, hogy az INF- β alkalmazása előtt is meg kell fontolni a monitorozás szükségességét.

Cardiovascularis gyógyszerek

Korábban számos cardiovascularis gyógyszerről azt gondolták, hogy rendkívül magas százalékban okozhat neuropszichiátriai tüneteket, az újabb eredmények azonban ezt az összefüggést sokkal gyengébbnek mutatják, ami valószínűleg annak is köszönhető, hogy napjainkban átfogóbb, pontosabb vizsgálatokat tudnak végezni. Mind szedációt, mind depressziót leírtak ezen gyógyszerek alkalmazásánál, amely feltehetőleg antiadrenerg hatásuknak köszönhető.

A klinikai gyakorlatban nagyszámú β -blokkolót alkalmaznak magas vérnyomás, angina pectoris, aritmiák, myocardialis infarctus, hypertrophias cardiomyopathia, tremor, migrén vagy glaucoma kezelésére. A β -blokkolók heterogén gyógyszer csoport, eltérő receptorszelektivitással és farmakokinetikával. Nagyon sokféle és széles körű vizsgálatot végeztek ezen gyógyszerek mellékhatásaival kapcsolatban. A feltételezés, hogy a β -blokkolók depressziót okozhatnak, nagyon régóta ismert. A lipofil β -blokkolók, például a propranolol és a metoprolol, könnyebben átjutnak a vér-agy gáton, ami valószínűleg szerepet játszik abban, hogy gyakrabban okozhatnak neuropszichiátriai tüneteket. Ennek ellenére számos ellentmondó adat látott napvilágot, többnyire esettanulmányok és áttekintő tanulmányok formájában [29, 30, 31]. Egy 5800 főből álló vizsgálatban csak gyenge összefüggést találtak a propranolol és a depresszió kialakulása között, azt is elsősorban csak hosszú távú kezelés után [32]. Az újabb eredmények szerint nem minden esetben van összefüggés a gyógyszer szedés és a depresszió között [33]. Egy 15 vizsgálati csoportra kiterjedő és 35 000 beteget felölelő metaanalízis is hasonló eredményeket mutatott [34]. Más β -blokkolók esetén nem találtak szignifikáns összefüggést (például oxprenolol, sotalol, bucindolol) [34].

A rezerpin a legrégebbi, ma már nem alkalmazott vérnyomáscsökkentő szer, amely számos korábbi tanulmány alapján nagy dózisban, krónikusan alkalmazva akár 15%-ban is okozhat depressziós tüneteket, azonban az újabb adatok szerint korántsem ilyen mértékben [35, 36]. Egyes korábbi tanulmányok a methyldopa esetében szintén leírták, hogy a többi vérnyomáscsökkentőnél gyakrabban okoz depressziót [37], azonban ezt számos vizsgálat nem támasztotta alá [36, 38, 39].

Fertőzésellenes és immunmoduláns szerek

Fertőzésben szenvedő, akután beteg személyek esetében nagyon nehéz eldönteni, hogy maga a betegség vagy a szedett gyógyszer mellékhatása okozza-e a kialakult depresszív tüneteket.

Antibiotikumok

A legtöbb antibiotikum jól tolerálható és minimális a valószínűsége, hogy depressziót okoz. Számos esettanulmány eredménye alapján viszont egyes antituberkulotikumoknak, például a cikloserinnek, az etionamidnak, a metronidazolnak vagy a kinolonoknak szerepe lehet a depressziós tünetek kialakulásában [40]. Egy-egy esettanulmány például arról számol be, hogy fluorokinolon szedése alatt depresszió fordult elő [41].

Antiretrovirális gyógyszerek

Efavirenz

Ebben a csoportban az efavirenzet szükséges kiemelni, mert nagyon gyakran okoz neuropszichiátriai mellékhatásokat (például depresszió, hangulatváltozás, irritabilitás, szédülés, rémálmok), a legtöbb esetben ezek a hatások azonban dózisfüggőek és átmenetiek. Mivel a CYP2D6-polimorfizmus befolyásolja a gyógyszer plazmakoncentrációját, a genotípus-alapú dóziscsökkentés hatékonynak bizonyult [42, 43], emellett a beteg folyamatos monitorozása is elősegítheti a sikeres kezelést.

Interferon-alfa (INF- α)

Az interferon-alfa (INF- α) az antivirális ribavirinnel kombinációban a leghatékonyabb terápia a krónikus hepatitis C kezelésére, azonban a betegek akár 58%-ában is depressziót okozhat, továbbá rontja az alvás minőségét és növeli az esti kortizolszintet. Számos esetben mellékhatásai miatt meg kellett szakítani az INF- α -kezelést [44]. Ezen mellékhatások kialakulásában a szerotonerg rendszer is szerepet játszik. Azon betegeknél, ahol lehet számítani a depresszió kialakulására, célszerű a terápia kezdetén valamilyen antidepressívumot is alkalmazni [45].

Maláriaellenes gyógyszerek

A malária profilaktikus kezelésére alkalmazott mefloquin számos esetben depresszogennek bizonyult. Az összes antimaláriás szer között ez okozott leggyakrabban neuropszichiátriai tüneteket, különösen nőkben [46].

Elhízás kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Rimonabant

A rimonabant az első szelektív CB₁-receptor-antagonista vagy inverz agonista, amelyet az elhízás kezelésére fej-

lesztettek ki, azonban a Rimonabant in Obesity (RIO) vizsgálatok metaanalízise arra hívta fel a figyelmet, hogy egyes betegekben a rimonabant alkalmazása súlyos nemkívánatos neuropszichiátriai mellékhatások kialakulását eredményezheti [47, 48]. A RIO vizsgálatok szerint a rimonabantkezelés alatt álló betegek 26%-a tapasztalt pszichiátriai tüneteket, szemben a placebokezelés alatt állók 14%-ával. Összességében a 20 mg rimonabantkezelés alatt álló betegek 9%-a számolt be depressziós tünetekről (depressziós hangulat, depressziós tünetek vagy major depresszió), szemben a placebóval kezelték 5%-ával [49]. Emellett a rimonabant alkalmazása egyesekben jelentős szorongásfokozóddal jár és insomniát is okozhat. Genetikai vizsgálatok eredményei arra utalnak, hogy az endokannabinoidok hatását közvetítő CB₁-receptorok és a szerotonin neuronokba történő felvételét végző szerotonintranszporter külön-külön is, de még inkább egymással kölcsönhatásban, felelős a rimonabant szorongást és depressziót kiváltó hatásáért, és ezen két fehérje génjének polimorfizmusai alkalmasak lehetnek a rimonabant ilyen irányú mellékhatásaira különösen érzékeny betegcsoport kiválasztására [44, 50]. Az endokannabinoidok a CB₁-receptorok közvetítésével közvetlen hatást gyakorolnak a szerotonin, noradrenalin és dopamin felszabadulására, másrészt a monoamin neurotranszmitterek elsősorban a Gq/11 fehérje aktivációján keresztül maguk is fokozzák az endokannabinoidok szintézisét [51, 52, 53]. A pszichiátriai mellékhatások miatt a rimonabant az amerikai és európai piacon egyaránt visszavonásra került.

Akne kezelésére alkalmazott gyógyszerek

Az akne miatt kezelésre szoruló betegek körülbelül 30%-ában fordul elő depresszió. Jóllehet, az eredmények ellentmondóak, számos tanulmány szerint az alkalmazott gyógyszeres kezelés mellékhatásként depressziót okoz, amit esettanulmányok [54, 55], áttekintő tanulmányok [56, 57] és szisztematikus vizsgálatok egyaránt alátámasztanak. Egyes esetekben fokozódott az öngyilkossági hajlam [58]. Az izotretinoin-szedés abbahagyásával a depressziós tünetek is hamar megszűntek. Egy kilenc tanulmány alapján írt összefoglaló szerint a páciensek mintegy 1–11%-ában kialakultak ugyan depressziós tünetek, de csak laza összefüggést találtak az izotretinoin szedése és a depresszió kialakulása között [59]. Összességében a fennálló eredmények alapján csak kismértékben hozható összefüggésbe a depresszió az izotretinoin szedésével. A gyógyszer hatékonysága magasabb, mint 75%, ugyanakkor az alkalmazását mindenképpen mérlegelni szükséges, nemcsak depressziót okozó hatása miatt, hanem magas teratogenitása és egyéb mellékhatásai, például száraz bőr, fotoszenzitivitás, le-targia, megváltozott májfunkcióértékek miatt is [60].

Onkológiai gyógyszerek

Jól ismert az összefüggés a rákos betegek és a pszichiátriai betegségek között, a rákos betegek közel 10–25%-ában alakul ki major depresszió vagy szignifikáns depressziós tünet. Az eredmények nem egyértelműek, mert egyrészt a betegség tudatosulása, a stressz önmagában is kiválthatja a depressziót, másrészt ezen betegek általában egyszerre több gyógyszert szednek, így nehéz meghatározni, hogy valójában melyik okozhatja a jelentkező depressziós tüneteket.

Kemoterápiás szerek

Antimetabolitok

A pemetrexed folsavellenes, több támadáspontú daganattellenes szer, amely hangulati zavarokat okozhat. *Cohen és mtsai* multicentrikus fázis III. vizsgálatukban a depresszió előfordulását 11%-nak találták pemetrexed-kezelés során [61]. Mellékhatásként említik a depressziót fludarabinkezelést követően is, ezt azonban nem minden esetben tudták bizonyítani. Egy tanulmányban, ahol a fludarabin biztonságosságát vizsgálták, éppen az érzelmek javulását tapasztalták [62].

Direkt DNS-károsító szerek – alkilálószer

Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerek (például procarbazin, carmustin, busulfán) depresszogén hatásáról kevés adat található. A procarbazin mellékhatásai között szerepel a depresszió, de csak egyetlen tanulmány számol be depresszióról és kimerültségről [63]. A carmustin a fázis II. vizsgálatok során 16%-ban okozott depresszív tüneteket, szemben a placebóval kezelt betegek esetében tapasztalt maximum 10%-kal. A busulfánnal kezelt betegek esetében ez az érték 23% volt, de fontos megemlíteni, hogy ebben a klinikai vizsgálatban a busulfant kiegészítő terápiában adták összejttranszplantált betegeknek.

Az L-aszparaginsav egy, a természetben is előforduló aminosav, amely a tumorsejtekben gátolja a fehérjék, a DNS és az RNS szintézisét. Számos pszichiátriai tünettől összefüggésbe hozható az aszparaginsav, beleértve az irritabilitást, depressziót és hallucinációkat [64]. *Haskell és mtsai* úgy találták, hogy a vizsgálatban részt vevő betegek 31%-ánál alakult ki valamilyen idegrendszeri probléma, leggyakrabban mérsékelt vagy súlyos depresszió [64]. Egy másik vizsgálat szerint a páciensek 25%-a tapasztalt hasonló depressziós tüneteket az egy hónapos kezelés alatt, és a magasabb dózis súlyosabb depressziót váltott ki [65].

Topoizomerázgátlók

A citosztatikus antraciklinek, azaz a doxorubicin és a daunorubicin állatkísérletek alapján neurotoxikusak, de a humán terápiás dózis esetén jelentős mennyiség nem jut át a vér-agy gáton. Egy prospektív, randomizált fázis III. vizsgálat eredményei alapján a depresszió előfordu-

lása 6% a doxorubicin és 10% a daunorubicin esetében [66].

Mitotikus orsókra ható szerek

Ebbe a gyógyszer csoportba tartoznak a taxánok (például paclitaxel és docetaxel), amelyek számos vizsgálatban depresszív tüneteket okoztak. *Cousins és mtsai* esettanulmányában egy paclitaxelkezelésben részesülő nő esetében súlyos depressziós tünetek és öngyilkossági gondolatok alakultak ki, amelyek a kezelés abbahagyását követően mérséklődtek [67]. *Thornton és mtsai* lassabb pszichológiai regenerálódást és gyakoribb depresszív tüneteket találtak ezen gyógyszerekkel kezelt betegekben [68].

Hormonterápia

A kortikoszteroidokat számos olyan neurológiai (például SM), reumatológiai (például rheumatoid arthritis), gastrointestinalis (például Crohn-betegség, colitis ulcerosa) és légzési (például COPD, asztma) betegség kezelésére alkalmazzák, ahol a fokozott gyulladásgátlásnak van szerepe, emellett rákos betegek esetében a tumor körüli gyulladás csökkentésére, illetve a kemoterápia okozta mellékhatások enyhítésére. Közismert, hogy a kortikoszteroidoknak számos mellékhatása van, így sokféle neuropszichiátriai tünetet okozhatnak, a szorongástól és a depressziótól kezdve a pszichózisig. A hosszú távú kortikoszteroidterápia gyakran jár depresszióval. *Bolanos és mtsai* vizsgálatukban kimutatták, hogy a krónikus kortikoszteroidterápia súlyos depressziós tüneteket okoz, és 60% annak az esélye, hogy ilyen kezelés alatt álló pácienseknél valamilyen hangulati vagy szorongásos betegség alakul ki [69]. Az ösztrogén- és tesztoszteronhiány, valamint a depresszió között kapcsolat áll fent. A hormonérzékeny tumorok kezelése csökkenti a szexuálhormonok szintjét. Számos kutatásban vizsgálták a tamoxifenkezeléshez kapcsolódó depresszió előfordulásának a kockázatát, eltérő eredményekkel [70]. A mintegy 9366, anasztrozollal és tamoxifennel kezelt emlődaganatos posztmenopauzális nő részvételével végzett egyik legnagyobb klinikai vizsgálat eredményei szerint az anasztrozollal kezelt 19,3%-ában fordult elő depresszív tünet [71].

A gonadotropint felszabadító hormon (GnRH) agonistái (például leuprolid és goserelin) alkalmazása nem daganatos betegekben a vizsgálatok szerint depressziót okozhat. Egy kontrollált, prospektív tanulmányban azt mutatták ki, hogy hat, illetve 12 hónapos leuprolidkezelést követően fokozódott a depresszió előfordulása [72].

Citokinterápia

Az interleukin-2-t (IL-2) áttétes vesedaganat, melanoma és egyéb daganatok kezelésére alkalmazzák. A kezelés alatt gyakran fordul elő klinikailag jelentős neu-

ropszichiátriai változás, például magatartásbeli és kognitív változások, köztük depressziós tünetek. A változások minden esetben dózisfüggőek voltak [73, 74].

Kinázgátlók

A multikinázgátló és tirozinkináz-gátló, valamint egyéb módon a jelátvitelre ható gyógyszerek (például sunitinib, sorafenib, imatinib, dasatinib) használata során felmerült, és olykor a betegtájékoztatóban a mellékhatások között is szerepel a depresszió vagy alvászavar, azonban az erre irányuló vizsgálatokban ezt nem minden esetben tudták alátámasztani. *O'Brien és mtsai* vizsgálatában imatinibbel kezelt betegek 7–15%-ában fordult elő depressziós tünet [75]. *Quek és mtsai* hét, korábban egészséges személy esetében tapasztalták a depresszió kialakulását az imatinib- és dasatinibkezelés indítását követő hat hónapon belül, a dózis csökkentése után pedig a tünetek jelentős csökkenése volt tapasztalható [76].

A meddőség kezelésére és a reprodukció befolyásolására alkalmazott gyógyszerek

A meddőség a nők mintegy 10–14%-át érinti. A terméketlenség önmagában is igen erős stresszfokozó tényező, így a depresszió előfordulása ezen nők esetében akár kétszeres is lehet [77]. Háromféle gyógyszer-csoportot vizsgáltak: a progeszterontartalmú orális fogamzásgátlókat, a GnRH-agonistákat és a clomifen-citrátot. Az orális fogamzásgátlókkal kapcsolatos adatok ellentmondóak, korábbi vizsgálatok szerint számos esetben fokozottabban alakulnak ki depresszív mellékhatások, viszont a legfrissebb kutatások alapján különösen az újabb készítmények esetén nem feltétlenül, sőt bizonyos esetekben nemcsak a depresszió mérséklődik, hanem a szorongásos betegségek is.

Mint már korábban említettük, a GnRH-agonisták számos esetben okoznak pszichiátriai mellékhatásokat, a gyártó által végzett vizsgálatokban a leuproliddal kezelt betegek 22%-ánál és a goserelinnel kezelték 54%-ánál alakultak ki jelentősebb depressziós tünetek, és ezt számos esettanulmány és retrospektív vizsgálat is alátámasztotta. *Warnock és mtsai* eredményei alapján a depresszió előfordulásának a valószínűsége akár 80% is lehet, azonban profilaktikus SSRI-kezeléssel a tünetek kialakulása megelőzhető [78].

A clomifen-citrát szelektív ösztrogénreceptor-modulátor, amelyet az ovuláció kiváltására alkalmaznak. Alkalmazását a betegek 41–45%-a esetében hangulati labilitással és depresszióval hozták összefüggésbe [79].

Összességében elmondható, hogy bár ezen gyógyszerek hangulatra és szorongásra gyakorolt hatása számos esetben igazolt, több prospektív tanulmányra lenne szükség ezen tünetek pontos leírásához.

Egyéb gyógyszerek

Az oseltamivir és a montelukast esetén is felmerült, hogy depressziót okoz, de ennek egyértelmű bizonyítékai ma még nem állnak rendelkezésünkre.

A személyre szabott orvoslás szempontjai

A depresszió kialakulásában örökletes és környezeti faktorok egyaránt szerepet játszanak. Az örökletes tényezők leggyakrabban a környezeti tényezők depressziót kiváltó hatását befolyásolják. A depressziót, szorongást, alvászavart okozó gyógyszer-mellékhatások a környezeti hatások közé tartoznak, és sok szempontból hasonlóságot mutatnak a stresszhez [80]. A környezeti vagy gyógyszerhatások által kiváltott stressz mértéke nemi és genotípus szerinti eltéréseket mutat [44, 50, 81]. Ebben az agyi szerotonerg, noradrenerg, endokannabinoid, GABAerg és glutamaterg rendszernek egyaránt fontos, egymással kölcsönhatásban álló szerepe van [52, 53]. A különböző funkciókkal (a külső környezeti hatások adott egyénre vonatkozó szorongást vagy depressziót kiváltó hatása, az adott gyógyszerre vonatkozó gyógyszer-metabolizáló képesség stb.) összefüggést mutató genetikai polimorfizmusok meghatározása segítséget nyújthat a pszichiátriai mellékhatások szempontjából veszélyeztetett betegpopuláció azonosításában [44, 52].

A fentiekből következik, hogy a gyógyszerválasztásnál minden esetben figyelembe kell venni, ha a betegeknél magas a depresszió kialakulásának a kockázata, például: ha már korábban előfordult vagy jelenleg is fennáll a depressziós epizód vagy betegség; ha a családi anamnézisben előfordul a depresszió; illetve a betegnél olyan személyiségvonások állnak fenn, aminek következtében sérülékenyebb a depressziót kiváltó hatásokkal szemben.

Következtetések

Annak ellenére, hogy számos szomatikus betegség kezelésére alkalmazott gyógyszer hathat negatív irányban a hangulatunkra, ezt egészen a legutóbbi évekig nem kezeltük jelentőségének megfelelően. Ebben a cikkben az egész gyógyszerpalettát áttekintve tárgyaljuk a szorongást és a depressziót, mint gyógyszer-mellékhatásokat. Különösen a sejtanyagcserére, -osztódásra, hormonháztartásra, immunrendszerre ható molekulák, például daganatellenes, antimikrobás, immunmoduláns, neurológiai, illetve a hormonterápiában alkalmazott gyógyszerek esetén találkozhatunk ezzel a problémával, de néhány, az elhízás vagy az akne kezelésére alkalmazott, illetve cardiovascularis vagy hörgőtágító gyógyszer sem kivétel ez alól (*1. táblázat*). Az itt tárgyalt gyógyszerek alkalmazása depresszió esetén nem feltétlenül kontra-indikált, a gyógyszer felírása előtt azonban célszerű számos tényezőt figyelembe venni, így az adott betegség-

ben az általunk alkalmazni kívánt szer hatékonyságát, a rendelkezésre álló alternatív gyógyszeres és nem gyógyszeres, nem depresszogén terápiás lehetőségeket, és minden esetben biztosítani kell a beteg monitorozását a kezelés során az esetleges depressziós vagy szorongásos tünetek mihamarabbi észlelése érdekében. Külön figyelmet érdemel, hogy a depresszió és az öngyilkosság szoros kapcsolatban állnak egymással, így az itt tárgyalt gyógyszer-mellékhatások az öngyilkosság veszélyének fokozódását is eredményezhetik.

Köszönetnyilvánítás

A dolgozat a Bolyai-ösztöndíj (Gonda Xénia) támogatásával készült.

Irodalom

- [1] Celano, C. M., Freudenreich, O., Fernandez-Robles, C., et al.: Depressogenic effects of medications: a review. *Dialogues Clin. Neurosci.*, 2011, 13, 109–125.
- [2] Global burden of disease. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease.
- [3] Üstün, T. B., Ayuso-Mateos, J. L., Chatterji, S., et al.: Global burden of depressive disorders in the year 2000. *Br. J. Psychiatry*, 2004, 184, 386–392.
- [4] Kotlyar, M., Dysken, M., Adson, D. E.: Update on drug-induced depression in the elderly. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2005, 3, 288–300.
- [5] Fialova, D., Topinkova, E., Gambassi, G., et al.: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *JAMA*, 2005, 293, 1348–1358.
- [6] Hajjar, E. R., Cafiero, A. C., Hanlon, J. T.: Polypharmacy in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, 2007, 5, 345–351.
- [7] Kanner, A. M., Nieto, J. C.: Depressive disorders in epilepsy. *Neurology*, 1999, 53 (Suppl. 2), S26–S32.
- [8] Miller, J. M., Kustra, R. P., Vuong, A., et al.: Depressive symptoms in epilepsy: prevalence, impact, aetiology, biological correlates and effect of treatment with antiepileptic drugs. *Drugs*, 2008, 68, 1493–1509.
- [9] Mula, M., Sander, J. W.: Negative effects of antiepileptic drugs on mood in patients with epilepsy. *Drug Saf.*, 2007, 30, 555–567.
- [10] Lambert, M. V., Robertson, M. M.: Depression in epilepsy: etiology, phenomenology, and treatment. *Epilepsia*, 1999, 40 (Suppl. 10), S21–S47.
- [11] Brent, D. A., Crumrine, P. K., Varma, R., et al.: Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy: a naturalistic follow-up. *Pediatrics*, 1990, 85, 1086–1091.
- [12] Brent, D. A., Crumrine, P. K., Varma, R. R., et al.: Phenobarbital treatment and major depressive disorder in children with epilepsy. *Pediatrics*, 1987, 80, 909–917.
- [13] Dodrill, C. B.: Behavioral effects of antiepileptic drugs. *Adv. Neurol.*, 1991, 55, 213–224.
- [14] Levinson, D. F., Devinsky, O.: Psychiatric adverse events during vigabatrin therapy. *Neurology*, 1999, 53, 1503–1511.
- [15] Mula, M., Hesdorffer, D. C., Trimble, M., et al.: The role of titration schedule of topiramate for the development of depression in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2009, 50, 1072–1076.
- [16] Mula, M., Trimble, M. R., Lhatoo, S. D., et al.: Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 2003, 44, 659–663.
- [17] Faught, E., Ayala, R., Montouris, G. G., et al.: Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures. *Neurology*, 2001, 57, 1774–1779.
- [18] Sackellares, J. C., Ramsay, R. E., Wilder, B. J., et al.: Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures. *Epilepsia*, 2004, 45, 610–617.
- [19] Lemke, M. R.: Depressive symptoms in Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.*, 2008, 15 (Suppl. 1), 21–25.
- [20] Picillo, M., Rocco, M., Barone, P.: Dopamine receptor agonists and depression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat. Disord.*, 2009, 15 (Suppl. 4), S81–S84.
- [21] Imamura, K., Okayasu, N., Nagatsu, T.: The relationship between depression and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease and the effect of selegiline treatment. *Acta Neurol. Scand.*, 2011, 124, 28–39.
- [22] Flaherty, J. A., Bellur, S. N.: Mental side effects of amantadine therapy: its spectrum and characteristics in a normal population. *J. Clin. Psychiatry*, 1981, 42, 344–345.
- [23] Greenberg, R., Meyers, B. S.: Treatment of major depression and Parkinson's disease with combined phenelzine and amantadine. *Am. J. Psychiatry*, 1985, 142, 273–274.
- [24] Bagdy, G., Riba, P., Kecskeméti, V., et al.: Headache-type adverse effects of NO donors: vasodilation and beyond. *Br. J. Pharmacol.*, 2010, 160, 20–35.
- [25] Sørensen, P. S., Larsen, B. H., Rasmussen, M. J., et al.: Flunarizine versus metoprolol in migraine prophylaxis: a double-blind, randomized parallel group study of efficacy and tolerability. *Headache*, 1991, 31, 650–657.
- [26] Mohr, D. C., Goodkin, D. E., Likosky, W., et al.: Treatment of depression improves adherence to interferon beta-1b therapy for multiple sclerosis. *Arch. Neurol.*, 1997, 54, 531–533.
- [27] Patten, S. B., Metz, L. M., SPECTRIMS Study Group: Interferon beta1a and depression in secondary progressive MS: data from the SPECTRIMS Trial. *Neurology*, 2002, 59, 744–746.
- [28] Porcel, J., Río, J., Sánchez-Betancourt, A., et al.: Long-term emotional state of multiple sclerosis patients treated with interferon beta. *Mult. Scler.*, 2006, 12, 802–807.
- [29] McNeil, G. N., Shaw, P. K., Dock, D. S.: Substitution of atenolol for propranolol in a case of propranolol-related depression. *Am. J. Psychiatry*, 1982, 139, 1187–1188.
- [30] Oppenheim, G.: Propranolol-induced depression: mechanism and management. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 1983, 17, 400–402.
- [31] Thiessen, B. Q., Wallace, S. M., Blackburn, J. L., et al.: Increased prescribing of antidepressants subsequent to beta-blocker therapy. *Arch. Intern. Med.*, 1990, 150, 2286–2290.
- [32] Stoudemire, A., Brown, J. T., Harris, R. T., et al.: Propranolol and depression: a reevaluation based on a pilot clinical trial. *Psychiatr. Med.*, 1984, 2, 211–218.
- [33] Pérez-Stable, E. J., Halliday, R., Gardiner, P. S., et al.: The effects of propranolol on cognitive function and quality of life: a randomized trial among patients with diastolic hypertension. *Am. J. Med.*, 2000, 108, 359–365.
- [34] Ko, D. T., Hebert, P. R., Coffey, C. S., et al.: Beta-blocker therapy and symptoms of depression, fatigue, and sexual dysfunction. *JAMA*, 2002, 288, 351–357.
- [35] Freis, E. D.: Mental depression in hypertensive patients treated for long periods with large doses of reserpine. *N. Engl. J. Med.*, 1954, 251, 1006–1008.
- [36] Keller, S., Frishman, W. H.: Neuropsychiatric effects of cardiovascular drug therapy. *Cardiol. Rev.*, 2003, 11, 73–93.
- [37] Paykel, E. S., Fleming, R., Watson, J. P.: Psychiatric side effects of antihypertensive drugs other than reserpine. *J. Clin. Psychopharmacol.*, 1982, 2, 14–39.
- [38] DeMuth, G. W., Ackerman, S. H.: Alpha-methyldopa and depression: a clinical study and review of the literature. *Am. J. Psychiatry*, 1983, 140, 534–538.

- [39] Long, T. D., Kathol, R. G.: Critical review of data supporting affective disorder caused by nonpsychotropic medication. *Ann. Clin. Psychiatry*, 1993, 5, 259–270.
- [40] Sternbach, H., State, R.: Antibiotics: neuropsychiatric effects and psychotropic interactions. *Harv. Rev. Psychiatry*, 1997, 5, 214–226.
- [41] Feinberg, S. S.: Fluoroquinolone-induced depression. *Am. J. Psychiatry*, 1995, 152, 954–955.
- [42] Gounden, V., van Niekerk, C., Snyman, T., et al.: Presence of the CYP2B6 516G> T polymorphism, increased plasma efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res. Ther.*, 2010, 7, 32.
- [43] Muñoz-Moreno, J. A., Fumaz, C. R., Ferrer, M. J., et al.: Neuropsychiatric symptoms associated with efavirenz: prevalence, correlates, and management. A neurobehavioral review. *AIDS Rev.*, 2009, 11, 103–109.
- [44] Lazary, J., Jubasz, G., Hunyady, L., et al.: Personalized medicine can pave the way for the safe use of CB(1) receptor antagonists. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2011, 32, 270–280.
- [45] Kraus, M. R., Schäfer, A., Schöttker, K., et al.: Therapy of interferon-induced depression in chronic hepatitis C with citalopram: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Gut*, 2008, 57, 531–536.
- [46] Schlagenhauf, P., Johnson, R., Schwartz, E., et al.: Evaluation of mood profiles during malaria chemoprophylaxis: a randomized, double-blind, four-arm study. *J. Travel Med.*, 2009, 16, 42–45.
- [47] Després, J. P.: Pleiotropic effects of rimonabant: clinical implications. *Curr. Pharm. Des.*, 2009, 15, 553–570.
- [48] Van Gaal, L., Pi-Sunyer, X., Després, J. P., et al.: Efficacy and safety of rimonabant for improvement of multiple cardiometabolic risk factors in overweight/obese patients: pooled 1-year data from the Rimonabant in Obesity (RIO) program. *Diabetes Care*, 2008, 31 (Suppl. 2), S229–S240.
- [49] FDA: US Food and Drug Administration Advisory Committee. FDA briefing document: Zimulti (rimonabant) tablets, 20 mg. <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/AC/07/briefing/2007-4306b1-00-index.htm> Accessed Aug 6, 2007
- [50] Lazary, J., Lazary, A., Gonda, X., et al.: Promoter variants of the cannabinoid receptor 1 gene (CNR1) in interaction with 5-HTTLPR affect the anxious phenotype. *Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet.*, 2009, 150B, 1118–1127.
- [51] Gyombolai, P., Pap, D., Turu, G., et al.: Regulation of endocannabinoid release by G proteins: a paracrine mechanism of G protein-coupled receptor action. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 2012, 353, 29–36.
- [52] Kirilly, E., Gonda, X., Bagdy, G.: CB1 receptor antagonists: new discoveries leading to new perspectives. *Acta Physiol. (Oxf.)*, 2012, 205, 41–60.
- [53] Kirilly, E., Hunyady, L., Bagdy, G.: Opposing local effects of endocannabinoids on the activity of noradrenergic neurons and release of noradrenaline: relevance for their role in depression and in the actions of CB(1) receptor antagonists. *J. Neural Transm.*, 2013, 120, 177–186.
- [54] Byrne, A., Hnatko, G.: Depression associated with isotretinoin therapy. *Can. J. Psychiatry*, 1995, 40, 567.
- [55] Ng, C. H., Schweitzer, I.: The association between depression and isotretinoin use in acne. *Aust. N. Z. J. Psychiatry*, 2003, 37, 78–84.
- [56] Hazen, P. G., Carney, J. F., Walker, A. E., et al.: Depression – a side effect of 13-cis-retinoic acid therapy. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1983, 9, 278–279.
- [57] Scheinman, P. L., Peck, G. L., Rubinow, D. R., et al.: Acute depression from isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1990, 22 (6 Pt 1), 1112–1114.
- [58] Gatti, S., Serri, F.: Acute depression from isotretinoin. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1991, 25 (1 Pt 1), 132.
- [59] Marqueling, A. L., Zane, L. T.: Depression and suicidal behavior in acne patients treated with isotretinoin: a systematic review. *Semin. Cutan Med. Surg.*, 2007, 26, 210–220.
- [60] Ng, C. H., Tam, M. M., Celi, E., et al.: Prospective study of depressive symptoms and quality of life in acne vulgaris patients treated with isotretinoin compared to antibiotic and topical therapy. *Australas. J. Dermatol.*, 2002, 43, 262–268.
- [61] Cohen, M. H., Johnson, J. R., Wang, Y. C., et al.: FDA drug approval summary: pemetrexed for injection (Alimta) for the treatment of non-small cell lung cancer. *Oncologist*, 2005, 10, 363–368.
- [62] Rossi, J. F., van Hoof, A., de Boeck, K., et al.: Efficacy and safety of oral fludarabine phosphate in previously untreated patients with chronic lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2004, 22, 1260–1267.
- [63] DeConti, R. C.: Procarbazine in the management of late Hodgkin's disease. *JAMA*, 1971, 215, 927–930.
- [64] Haskell, C. M., Canellos, G. P., Leventhal, B. G., et al.: L-asparaginase: therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. *N. Engl. J. Med.*, 1969, 281, 1028–1034.
- [65] Ohnuma, T., Holland, J. F., Freeman, A., et al.: Biochemical and pharmacological studies with asparaginase in man. *Cancer Res.*, 1970, 30, 2297–2305.
- [66] Gill, P. S., Wernz, J., Scadden, D. T., et al.: Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2353–2364.
- [67] Cousins, J. P., Harper, G.: Neurobiochemical changes from Taxol/Neupogen chemotherapy for metastatic breast carcinoma corresponds with suicidal depression. *Cancer Lett.*, 1996, 110, 163–167.
- [68] Thornton, L. M., Carson, W. E. 3rd, Shapiro, C. L., et al.: Delayed emotional recovery after taxane-based chemotherapy. *Cancer*, 2008, 113, 638–647.
- [69] Bolanos, S. H., Khan, D. A., Hanczyc, M., et al.: Assessment of mood states in patients receiving long-term corticosteroid therapy and in controls with patient-rated and clinician-rated scales. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, 2004, 92, 500–505.
- [70] Henry, N. L., Stearns, V., Flockhart, D. A., et al.: Drug interactions and pharmacogenomics in the treatment of breast cancer and depression. *Am. J. Psychiatry*, 2008, 165, 1251–1255.
- [71] Howell, A., Cuzick, J., Baum, M., et al.: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet*, 2005, 365, 60–62.
- [72] Pirl, W. F., Greer, J. A., Goode, M., et al.: Prospective study of depression and fatigue in men with advanced prostate cancer receiving hormone therapy. *Psychooncology*, 2008, 17, 148–153.
- [73] Capuron, L., Ravaut, A., Dantzer, R.: Early depressive symptoms in cancer patients receiving interleukin 2 and/or interferon alfa-2b therapy. *J. Clin. Oncol.*, 2000, 18, 2143–2151.
- [74] Walker, L. G., Walker, M. B., Heys, S. D., et al.: The psychological and psychiatric effects of rIL-2 therapy: a controlled clinical trial. *Psychooncology*, 1997, 6, 290–301.
- [75] O'Brien, S. G., Guilhot, F., Larson, R. A., et al.: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, 994–1004.
- [76] Quek, R., Morgan, J. A., George, S., et al.: Small molecule tyrosine kinase inhibitor and depression. *J. Clin. Oncol.*, 2009, 27, 312–313.
- [77] Wilkins, K. M., Warnock, J. K., Serrano, E.: Depressive symptoms related to infertility and infertility treatments. *Psychiatr. Clin. North Am.*, 2010, 33, 309–321.

- [78] Warnock, J. K., Bundren, J. C.: Anxiety and mood disorders associated with gonadotropin-releasing hormone agonist therapy. *Psychopharmacol. Bull.*, 1997, 33, 311–316.
- [79] Choi, S. H., Shapiro, H., Robinson, G. E., et al.: Psychological side-effects of clomiphene citrate and human menopausal gonadotrophin. *J. Psychosom. Obstet. Gynaecol.*, 2005, 26, 93–100.
- [80] Bagdy, G.: Influence of stress on the development of depression. Lessons about the moderation by genetic variants in the population. [Génjeink és a lelki egészség. A stressz hatásának és a depresszió genomikájának összefüggései és tanulságai.] *Magyar Tudomány*, 2012, 6, 660–672. [Hungarian]
- [81] Bagdy, G.: Serotonin, anxiety, and stress hormones. Focus on 5-HT receptor subtypes, species and gender differences. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1998, 851, 357–363.

(Bagdy György dr.,
Budapest, Nagyvárad tér 4., 1089
e-mail: bagdy.gyorgy@pharma.semmelweis-univ.hu)

A SZELLEMEK NAGYÁGYÚI AZ AKADÉMIAI KIADÓTÓL

Francis Fukuyama: A politikai rend eredete
Az ember előtti időktől a francia forradalomig

Roger Scruton: Iszom, tehát vagyok
Egy filozófus borkalauza



AKADÉMIAI KIADÓ

KERESSE KÖNYVEINKET WEBOLDALUNKON, AHOL ÁLLANDÓ KEDVEZMÉNYEKEL VÁRJUK!
www.akademiaikiado.hu