

Lukasz Święcicki

Znaczenie pindololu w leczeniu skojarzonym depresji. Przegląd piśmiennictwa

II Klinika Psychiatryczna Instytutu Psychiatrii i Neurologii

Streszczenie

Praca stanowi przegląd doniesień dotyczących stosowania pindololu w skojarzonym leczeniu depresji. Autor omawia mechanizm działania pindololu w tym połączeniu, zastanawia się także nad dalszym kierunkiem badań tego zagadnienia.

Wprowadzenie

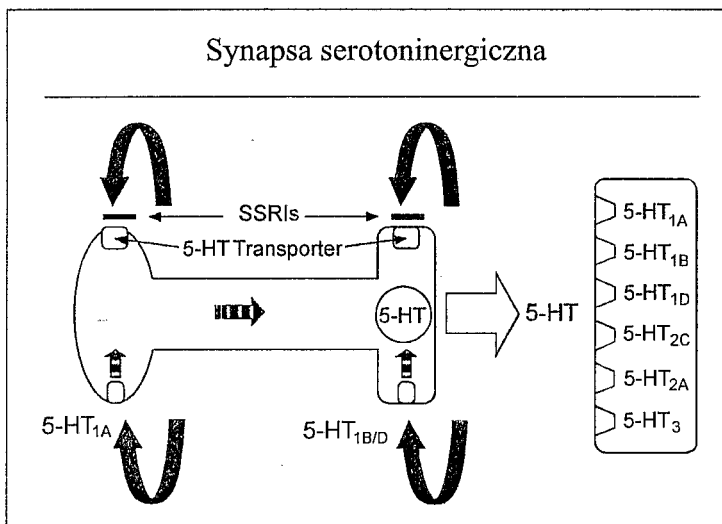
Dwa podstawowe ograniczenia związane ze stosowaniem leków przeciwdepresyjnych dotyczą początku ich działania oraz ich skuteczności w leczeniu depresji. Wiadomo, że początek działania większości lub wszystkich stosowanych w tej chwili leków przeciwdepresyjnych przypada na drugi–trzeci tydzień kuracji (por. 19). Co prawda producenci nowych leków przeciwdepresyjnych (takich jak wenlafaksyna czy mirtazapina) twierdzą, że wprowadzane przez nich preparaty działają istotnie szybciej (już po pierwszym tygodniu), jednak doniesienia te wymagają jeszcze potwierdzenia.

Z drugiej strony pomimo wprowadzania na rynek ciągle nowych leków przeciwdepresyjnych nadal u około 30% pacjentów z depresją występuje problem oporności na ich działanie (tzw. lekooporność). Podjęto liczne próby przyspieszania lub potencjalizacji działania przeciwdepresyjnego, w tym u chorych lekoopornych. Jedną z takich prób jest dodawanie pindololu do leku przeciwdepresyjnego.

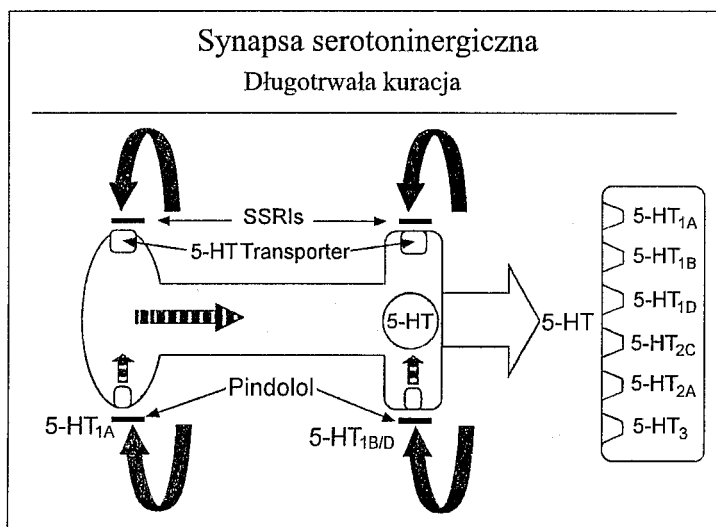
Hipotetyczny mechanizm działania

Pindolol [1-(1H-indol-4-iloxy)-3-[(1-metyloetylo-)amino]-2-propanol] jest nie-selektywnym beta-adrenolitykiem o działaniu 5–10 razy silniejszym niż propranolol. Wyniki badań *in vitro* (10) oraz badań *in vivo* prowadzonych przy pomocy metody pozytonowej tomografii emisyjnej (1) wskazują, że pindolol wiąże się także z presynaptycznymi receptorami 5-HT_{1A} w mózgu człowieka.

Na rysunku 1 przedstawiono schematycznie wpływ leku przeciwdepresyjnego hamującego zwrotny wychwyt transportera serotoniny na neuron



Rys. 1. Schemat działania leków z grupy SI-5HT (wyjaśnienia w tekście)
(wg Westenberg)



Rys. 2. Schemat działania SI-5HT podczas kuracji długotrwałej.
Mechanizm działania pindololu (wyjaśnienia w tekście) (wg Westenberg)

serotonergiczny. Takie hamowanie nie wywiera bezpośredniego wpływu na ilość 5-HT w szczelinie synaptycznej ze względu na regulacyjne działanie serotoniny na autoreceptor 5-HT_{1A}. Dopiero podczas kuracji długotrwałej (ok. 2 tygodni) dochodzi do adaptacyjnych zmian w obrębie receptorów 5-HT_{1A} (p. rys. 2) i w rezultacie zwiększenia ilości serotoniny w synapsie. Wydaje się, że działanie pindololu może ten proces przyspieszyć, teoretycznie można się więc spodziewać, że dodanie pindololu do kuracji lekiem przeciwdepresyjnym może

przyspieszyć działanie leku, a być może także zwiększyć jego skuteczność (na temat mechanizmu działania p. Blier i Bergeron (7). Możliwość ta była w ostatnich latach intensywnie badana w warunkach prób otwartych oraz badań wykorzystujących metodę podwójnie ślepej próby oraz kontrolę placebo.

Inne wyjaśnienie hipotetycznego mechanizmu wpływu pindololu na działanie leku przeciwdepresyjnego podali Olver i Burrows (16). Autorzy opisali pacjentkę, u której w wyniku dołączenia pindololu do kuracji paroksetyną nastąpiło trzykrotne zwiększenie poziomu leku przeciwdepresyjnego w surowicy krwi. Mogłoby to wskazywać na występowanie interakcji farmakokinetycznej pomiędzy lekami. Zdaniem autorów na znaczenie takiego mechanizmu może dodatkowo wskazywać fakt, iż połączenie pindololu z paroksetyną jest oceniane jako skuteczniejsze niż połączenie pindololu z fluoksaminą lub sertralina, a więc lekami w przypadku których prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji jest mniejsze.

Omówienie wyników badań

Wyniki badań otwartych

W pierwszej fazie zainteresowania pindololem jako możliwym uzupełnieniem leczenia przeciwderezyjnego, przeprowadzono kilka badań otwartych. Pierwsze doniesienie na ten temat opublikowali Artigas i wsp. (2), w formie listu do redakcji. Autorzy podawali pindolol i lek przeciwdepresyjny dwóm grupom pacjentów. Do pierwszej ($n=7$) zakwalifikowano chorych z rozpoznaniem dużej depresji i wynikiem w Skali Oceny Depresji Hamiltona co najmniej 20 punktów, lub niedostateczną reakcją na prowadzone dotychczas leczenie przeciwdepresyjne i wynikiem co najmniej 14 punktów, do drugiej ($n=7$) pacjentów ze stwierdzoną opornością na leki. Autorzy obserwowali pełną remisję u 4 pacjentów z grupy pierwszej i pięciu z grupy drugiej. Poprawa nastąpiła już po pierwszym tygodniu kuracji skojarzonej.

Blier i Bergeron (6) przedstawili wyniki dwóch badań. W pierwszym dzie więciu uprzednio nie leczonych pacjentów z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym otrzymywało paroksetynę (20 mg/d) i pindolol (2,5 3 × dziennie). Już po tygodniu leczenia u 7 chorych stwierdzono zmniejszenie liczby punktów w Skali Oceny Depresji Hamiltona (HDRS) o ponad 50%. W drugim badaniu uczestniczyło 19 pacjentów z zaburzeniem afektywnym jednobiegunowym, u których stwierdzono brak reakcji na dotychczas stosowane leczenie (lekooporność). Pacjenci otrzymywali różne leki (paroksetynę 9, sertralina 5, fluoksetynę 3, moklobemid 2) w połączeniu z pindololem podawanym w ten sam sposób co w badaniu poprzednim. Ponad 50% poprawę wyniku w HDRS po upływie 1 tygodnia od podania pindololu obserwowano u 10 chorych. Zachęcające wyniki skłoniły autorów do przeprowadzenia dalszych badań (5). W następnym badaniu wzięło udział 30 pacjentów podzielonych na 3 równe grupy. Pierwsza grupa otrzymywała buspiron (20 mg/dobę w pierwszym tygodniu

i 30 mg/d w późniejszym okresie) i pindolol (2,5 mg 3 × dziennie). W ciągu pierwszego tygodnia leczenia u 8 z 10 chorych obserwowano ponad 50% poprawę w zakresie objawów depresji. Pacjentom z drugiej grupy podawano trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny nie wywierający wpływu na zwrotny wychwyt 5-HT (dezypraminę lub trimipraminę). W tej grupie znaczącą poprawę po dodaniu pindololu obserwowano tylko u jednej osoby. W trzeciej grupie łączono pindolol z fluwoksaminą. Autorzy zaobserwowali wyraźne działanie przeciwdepresyjne takiego połączenia, stwierdzili jednak, że szybkość działania jest w tym wypadku wyraźnie mniejsza niż w przypadku połączenia pindololu z buspironem.

Pojawiły się także doniesienia kazuistyczne dotyczące skuteczności połączenia pindololu z sertralina i paroksetyną oraz względnej małej skuteczności łączenia z dezypraminą (3, 12).

Wyniki badań kontrolowanych

W następnej fazie przeprowadzono kilka badań kontrolowanych, których celem była ocena wpływu pindololu zarówno na szybkość działania leków przeciwdepresyjnych jak i ich skuteczność. Zestawienie tych badań przedstawiono w tabeli 1.

Dane zamieszczone w tabeli 1 obejmują wszystkie badania kontrolowane dotyczące stosowania pindololu w depresji, które udało się zidentyfikować przy pomocy nowej, specjalistycznej bazy danych medycznych Neuroscion, korzystającej m.in. z zasobów bazy Medline i na bieżąco aktualizowanej. Wyniki większości badań wskazują na to, że połączenie pindololu z lekami przeciwdepresyjnymi jest strategią skuteczną, nie są jednak całkowicie jednoznaczne. Porównanie poszczególnych badań między sobą jest trudne nie tylko ze względu na różnice metodologiczne, ale również ze względu na to, że ich autorzy stawiali przed sobą różne cele. Badania te można podzielić na dwie grupy: te, których celem była ocena szybkości działania kuracji skojarzonej z pindololem i te, których celem była głównie ocena skuteczności takiego połączenia.

W badaniach należących do tej pierwszej grupy brali udział pacjenci dotychczas nieleczeni, a w każdym razie tacy, u których nie obserwowano oporności na leki. Strategia postępowania polegała na łącznym podawaniu pindololu i leku przeciwdepresyjnego od samego początku badania. Stosunkowo najwięcej jest danych dotyczących łączenia pindololu z paroksetyną. Nie ma żadnego doniesienia, które wskazywałoby na nieskuteczność takiego połączenia. Jedynie Bordet i wsp. (8) zaobserwowali, że co prawda efekt przeciwdepresyjny skojarzonej kuracji paroksetyną i pindololem pojawia się szybko (po 10 dniach), ale nie jest trwały, ponieważ już po 15 dniach nie stwierdza się istotnej różnicy między grupą paroksetyna + placebo i grupą paroksetyna + pindolol.

Drugą, wyraźnie mniej liczną, grupę stanowią badania oceniające skuteczność leczenia skojarzonego u pacjentów ze stwierdzoną opornością na leki,

Tabela 1. Zestawienie badań kontrolowanych dotyczących łączenia kuracji przeciwdepresyjnych z pindololem

Autorzy, rok	Badana grupa	Lek przeciwdepresyjny	Wynik
Maes i wsp. (1996)	33 chorych z dużą depresją, w tym 26 z depresją lekooporną	fluoksetyna + trazodon lub trazodon + pindolol	połączenie flu + traz lub traz i pind również skuteczne, oba istotnie skuteczniejsze niż traz + placebo
Tome i wsp. (1997)	54 chorych z dużą depresją	paroksetyna	lepszy wynik leczenia u otrzymujących paroksetynę + pindolol, ale wpływ miały czynniki temperamentalne
Tome i wsp. (1997)	80 chorych z dużą depresją	paroksetyna	po dołączeniu pindololu szybsze działanie przeciwdepresyjne paroksetyny
Berman i wsp. (1997)	43 chorych z dużą depresją	fluoksetyna	nie obserwowano różnicy pomiędzy grupami
Perez i wsp. (1997)	111 chorych z dużą depresją	fluoksetyna	dodanie pindololu zwiększa skuteczność leczenia fluoksetyną, ale nie wpływa na szybkość działania
Tome i Isaac (1998)	80 chorych z dużą depresją	paroksetyna	roczna katamneza wykazała, że chorzy otrzymujący w ciągu pierwszych 6 tygodni leczenia pindolol istotnie rzadziej przerywali leczenie paroksetyną w późniejszym okresie
Bordet i wsp. (1998)	100 nieleczonych chorych z epizodem dużej depresji	paroksetyna	szybkie pojawienie się działania przeciwdepresyjnego (10 dni), ale różnica z grupą placebo później znika
Zanardi R. i wsp. (1998)	72 pacjentów z depresją psychotyczną	fluwoksamina	dodanie pindololu przyspiesza przeciwdepresyjne działanie fluwoksaminy
Perez i wsp. (1999)	80 pacjentów z dużą depresją, którzy nie zareagowali na co najmniej 6 tygodniową kurację kломipraminą, fluoksetyną, fluwoksaminą lub paroksetyną	do leku stosowanego przez poprzednie 6 tygodni dodawano pindolol lub placebo	po 10 dniach nie obserwowano istotnej różnicy między grupami
Smeraldi E. i wsp. (1999)	40 chorych z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym	całkowita deprywacja snu – trzy kolejne cykle	dodanie pindololu istotnie wydłuża czas trwania p. deresyjnego efektu deprywacji snu
Maes i wsp. (1999)	31 chorych z dużą depresją oporną na leczenie	fluoksetyna + pindolol lub fluoksetyna + mianseryna	pindolol zwiększa skuteczność fluoksetyny, ale nie przyspiesza działania

albo przynajmniej u takich, którzy nie zareagowali na jedną pełną kurację (18). Opublikowane wyniki wydają się przemawiać za tym, że u części pacjentów można liczyć na zwiększenie skuteczności leku przeciwdepresyjnego, natomiast szybkość działania leku w tej grupie pacjentów nie ulega istotnej zmianie po dodaniu pindololu.

Interesujący wynik uzyskali Smeraldi i wsp. (22), którzy stwierdzili, że przy pomocy pindololu można wydłużyć działanie przeciwdepresyjne deprywacji snu. Należy jednak zauważyć, że autorzy, jako jedyni chyba, badali grupę pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym otrzymujących w celach profilaktycznych sole litu, trudno tu więc mówić o wyłącznym wpływie deprywacji snu i pindololu na stan chorych.

Należy także zwrócić uwagę na pracę Tome'go i Isaaca (25), którzy stwierdzili, że dołączenie pindololu jedynie we wczesnym etapie leczenia paroksetyną (pierwsze 6 tygodni) wywiera istotny wpływ na dalszy przebieg leczenia – istotnie mniej pacjentów leczonych w ten sposób przerwało kurację w ciągu jednego roku, w porównaniu z chorymi, którzy przez pierwsze 6 tygodni otrzymywali paroksetynę i placebo.

Czas trwania kuracji skojarzonej

Autorzy fińscy (20) podjęli próbę oceny wpływu stosowania kuracji skojarzonych z pindololem na przebieg dużej depresji w populacji ogólnej. Autorzy korzystali z dużej, ogólnokrajowej bazy danych obejmującej informacje dotyczące 30 485 chorych z dużą depresją. Na tej podstawie doszli do wniosku, że dołączenie do kuracji pindololu pozwoliło na wyraźne ograniczenie korzystania z zasiłków chorobowych w tej grupie pacjentów. Rasanen i wsp. (20) uważają, że korzystne może być długotrwałe stosowanie kuracji skojarzonych. Podobne wnioski można wysnuć na podstawie pracy Reynoldsa i wsp. (21), którzy zaobserwowali, że szczególnie u pacjentów w podeszłym wieku, którzy dobrze zareagowali na leczenie skojarzone, powrót do monoterapii wiąże się ze znacznie większym ryzykiem nawrotu, niż w przypadku kontynuacji leczenia skojarzonego. Trzeba zauważyć, że autorzy analizowali łącznie różne kuracje skojarzone.

Odpowiedź na pytanie o czas trwania skojarzonego leczenia pindololem była celem innego badania, przeprowadzonego przez Zanardi i wsp. (27). W badaniu wzięło udział 63 chorych z dużą depresją, którzy uprzednio nie byli leczeni. Badani zostali podzieleni na trzy grupy. Pierwsza otrzymywała paroksetynę (20 mg/d) i placebo, druga paroksetynę i pindolol przez 1 tydzień, a następnie paroksetynę i placebo przez kolejne 3 tygodnie, wreszcie trzecia grupa paroksetynę i pindolol przez całe 4 tygodnie badania. Autorzy stwierdzili istotnie większą reakcję na leczenie jedynie w grupie osób, które przez całe badanie otrzymywały substancje aktywne. Niektóre obserwacje, zebrane podczas badania skuteczności leczenia skojarzonego lekiem przeciwdepresyjnym

i pindololem, prowadzonego obecnie w II Klinice Psychiatrycznej Instytutu Psychiatrii i Neurologii wydają się potwierdzać opinię Zanardi i wsp. o konieczności podawania pindololu przez cały ostry okres leczenia.

Skojarzone leczenie zespołu natręctw pindololem i SI-5HT

Pojedyncze doniesienia dotyczą skojarzonego leczenia pindololem i SI-5HT zespołu natręctw (obsesyjno-kompulsyjnego). Koran i wsp. (11) podawali pindolol i lek przeciwdepresyjny 8 pacjentom z zespołem natręctw, u których wcześniej zawiodła kuracja fluoksetyną, sertralina lub klomipraminą. Istotną klinicznie poprawę autorzy zaobserwowali tylko u jednego pacjenta. Mundo i wsp. (15) przeprowadzili kontrolowane badanie z wykorzystaniem losowego doboru pacjentów do grup, w którym wzięło udział 15 pacjentów z zespołem natręctw. Jedna grupa otrzymywała fluwoksaminę i pindolol, druga fluwoksaminę i placebo. Autorzy nie obserwowali żadnych istotnych różnic między wynikami leczenia w obu grupach. Tak więc dotychczasowe doświadczenia ze stosowaniem skojarzonego leczenia SI-5HT i pindololem w zespole natręctw nie są zachęcające.

Podsumowanie

Pindolol jest beta-adrenolitykiem wywierającym hamujące działanie na presynaptyczne receptory 5-HT_{1A} w ośrodkowym układzie nerwowym. Działanie to może przyspieszyć i zwiększyć skuteczność tych leków przeciwdepresyjnych, których mechanizm działania jest związany z hamowaniem zwrotnego wychwytu serotoniny. Wydaje się, że efekt ten nie dotyczy innych leków przeciwdepresyjnych (np. trimipraminy i dezipraminy).

Wyniki prób otwartych, doniesienia kazuistyczne i wyniki badań kontrolowanych wskazują najczęściej na to, że dodanie pindololu do kuracji lekiem przeciwdepresyjnym (z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu serotoniny lub trazodonem) skraca czas do początku działania przeciwdepresyjnego i zwiększa skuteczność tego działania.

Do wyjaśnienia pozostaje kilka zagadnień:

- Jaki jest optymalny czas podawania pindololu?
- Czy leki o bardziej selektywnym od pindololu działaniu (np. tertalolol lub penbutolol) nie byłyby skuteczniejsze w leczeniu skojarzonym (na co wskazują wyniki wstępnych badań) (9).
- Czy skuteczne jest także kojarzenie pindololu z innymi niż SI-5HT lekami przeciwdepresyjnymi (zagadnienie to zostało uwzględnione tylko w jednym badaniu kontrolowanym, przeprowadzonym przez Perezę i wsp. (18), jednak czas trwania badania był krótki – tylko 10 dni).

Piśmiennictwo

1. Andree B., Thorberg S.O., Halldin C., Farde L. Pindolol binding to 5-HT_{1A} receptors in the human brain confirmed with positron emission tomography. *Psychopharmacol.* 1999. 144. 303–305.
2. Artigas F., Perez V., Alvarez E.: Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiat.* 1994. 51. 248–251.
3. Bell C., Wilson S., Nutt D.J.: Pindolol augmentation of sertraline in resistant depression and its effect on sleep. *J Psychopharmacol.* 1998. 12. 1. 105–107.
4. Berman R.M., Darnell A.M., Miller H.L., Anand A., Charney D.S.: Effect of pindolol in hastening response to fluoxetine in the treatment of major depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiat.* 1997. 154. 137–143.
5. Blier P., Bergeron R., de Montigny C.: Selective activation of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors induces rapid antidepressant response. *Neuropsychopharmacol.* 1997. 16. 333–338.
6. Blier P., Bergeron R.: Effectiveness of pindolol with selected antidepressant drugs in the treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol.* 1995. 15. 217–222.
7. Blier P., Bergeron R.: The use of pindolol to potentiate antidepressant medication. *J Clin Psychiat.* 1998. 59. (supl. 5). 16–23.
8. Bordet R., Thomas P., Dupuis B.: Effect of pindolol on onset of action of paroxetine in the treatment of major depression: intermediate analysis of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiat.* 1998. 155. 146–151.
9. Gartside S.E., Clifford E.M., Cowen P.J., Sharp T.: Effects of (–)-tertatolol, (–)-penbutolol i (+/–)-pindolol in combination with paroxetine on presynaptic 5-HT function: an in vivo microdialysis and electrophysiological study. *Br J Pharmacol.* 1999. 127. 145–152.
10. Hjorth S. Serotonin 5-HT_{1A} autoreceptor blockade potentiates the ability of the 5-HT reuptake inhibitor citalopram to increase nerve terminal output of 5-HT in vivo – a microdialysis study. *J Neurochem.* 1993. 60. 776–779.
11. Koran L.M., Mueller K., Maloney A.: Will pindolol augment the response to a serotonin reuptake inhibitor in obsessive-compulsive disorder? *J Clin Psychopharmacol.* 3. 16. 253–254.
12. Kraus R.P.: Rapid cycling triggered by pindolol augmentation of paroxetine, but not with desipramine. *Depression.* 1996. 4. 292–294.
13. Maes M., Libbrecht I., van Hunsel F., Campens D., Meltzer H.Y.: Pindolol and mianserin augment the antidepressant activity of fluoxetine in hospitalized major depressed patients, including those with treatment resistance. *J Clin Psychopharmacol.* 1999. 19. 177–182.
14. Maes M., Vandoolaeghe E., Desnyder R.: Efficacy of treatment with trazodone in combination with pindolol or fluoxetine in major depression. *J Affect Disord.* 1996. 41. 201–210.
15. Mundo E., Guglielmo E., Bellodi L.: Effect of adjuvant pindolol on the antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998. 5. 219–224.
16. Olver J. S., Burrows G.D.: Elevated plasma paroxetine concentrations in a patient treated with a combination of paroxetine and pindolol. *Int J Psych Clin Pract.* 1998. 2. 225–227.
17. Perez V., Gilaberte I., Faries D., Alvarez E., Artigas F.: Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet.* 1997. 349. 1594–1597.
18. Perez V., Soler J., Puigdemont D., Alvarez E., Artigas F.: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiat.* 1999. 56. 375–379.
19. Pużyński S., Fornal S.: Szybkość działania leków przeciwdepresyjnych – problemy metodologii badań. *Farm. Psychiatr. Neurol.*, 2000, 1, 18–30.
20. Rasanen P., Hakko H., Tiihonen J.: Pindolol and major affective disorders: a three-year follow-up study of 30, 485 patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1999. 19. 297–302.

21. Reynolds C.F., Frank E., Perel J.M., Mazumdar S., Dew M.A., Begley A., Houck P.R., Hall M., Mulsant B., Shear M.K., Miller M.D., Cornes C., Kupfer D.J.: High relapse rate after discontinuation of adjunctive medication for elderly patients with recurrent major depression. *Am J Psychiat.* 1996. 153. 418–422.
22. Smeraldi E., Benedetti F., Barbini B., Campori E., Colombo C.: Sustained antidepressant effect of sleep deprivation combined with pindolol in bipolar depression. A placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacol.* 1999. 20. 380–385.
23. Tome M.B., Cloninger C.R., Watson J.P., Isaac M.T.: Serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency: personality variables and response to paroxetine and pindolol. *J Affect Disord.* 1997. 44. 101–109.
24. Tome M.B., Isaac M.T., Harte R., Holland C.: Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997. 12. 281–289.
25. Tome M.B., Isaac M.T.: One year real world prospective follow-up study of a major depressive episode of patients treated with paroxetine and pindolol or paroxetine for 6 weeks. *Int Clin Psychopharmac.* 1998. 13. 169–174.
26. Westenberg H. : Pharmacology of antidepressants: selectivity or multiplicity? *J Clin Psych.* 1999. 60. (supl. 17). 4–8.
27. Zanardi R., Artigas F., Franchini L., Sforzini L., Gasperini M., Smeraldi E., Perez J.: How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol.* 1997. 17. 446–450.
28. Zanardi R., Franchini L., Gasperini M., Lucca A., Smeraldi E., Perez J.: Faster onset of action of fluvoxamine in combination with pindolol in the treatment of delusional depression: a controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 1998. 18. 441–446.