

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

Katedra farmakologie a toxikologie

**ÚČINNOST VENLAFAXINU V LÉČBĚ DEPRESE –
METAANALÝZA KLINICKÝCH STUDIÍ**

**EFFICACY OF VENLAFAXINE IN THE TREATMENT OF
MAJOR DEPRESSION - A META-ANALYSIS OF CLINICAL
TRIALS**

Rigorosní práce

Konzultant: doc. MUDr. Radomír Hrdina, CSc.
Oponent: doc. MUDr. Josef Herink, DrSc.
Hradec Králové 2007

Mgr. Ruta Dagišová

Za ochotnou pomoc a odborné vedení děkuji doc. MUDr. Radomíru Hrdinovi, CSc.

ABSTRAKT

Cílem této práce bylo porovnat účinnost a bezpečnost venlafaxinu s placebem a referenčním antidepresivem sloučením krátkodobých studií provedených u ambulantních nebo hospitalizovaných pacientů s depresí.

K tomu byly vyhledány relevantní studie pomocí databáze Medline a Embase a ručním prohledáním referencí. Do metaanalýzy bylo zahrnuto celkem 15 studií, z toho tři byly kontrolovány placebem a 12 referenčním antidepresivem.

Jako měřítko účinnosti byl vybrán podíl pacientů odpovídajících na léčbu, přičemž odpověď na léčbu byla definována pomocí škály HAM-D, MADRS nebo CGI. Dále byla zhodnocena bezpečnost a snášenlivost léčby stanovením podílu pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu z jakýchkoliv důvodů.

Pro každý z parametrů účinnosti (tj. škály HAM-D, MADRS a CGI) a pro podskupiny placeba a referenčního léčiva byly provedeny dílčí analýzy. Statistická analýza nashromážděných údajů byla provedena ve statistickém programu MIX, verze 1.54. K odhadu míry asociace, tj. statisticky významného vztahu mezi užíváním venlafaxinu a výskytem pozorovaného jevu (tj. odpovědí na léčbu nebo ukončení léčby), sloužil ukazatel relativní riziko (RR). Pro určení statistické spolehlivosti odhadu RR byl vypočítán 95% konfidenční interval.

Odpověď na léčbu byla u škál HAM-D a MADRS definována jako pokles skóre na škále $\geq 50\%$ ve srovnání s počáteční hodnotou, u škály CGI-I jako skóre 1 (velmi zlepšen) nebo 2 (zlepšen).

K porovnání podílů odpovědí na léčbu venlafaxinem vs. placebem dle škály HAM-D bylo sloučeno 5 studií s celkovým počtem 841 pacientů; dle škály MADRS 5 studií s celkovým počtem 728 pacientů a dle škály CGI 4 studie s celkovým počtem 735 pacientů. Venlafaxin byl významně účinnější než placebo při hodnocení odpovědi podle škály HAM-D (RR = 1,55; 95% CI: 1,35; 1,78); dle škály MADRS (RR = 1,43; 95% CI: 1,11; 1,82) i podle škály CGI (RR = 1,5; 95% CI: 1,31; 1,71).

Analýza podílů odpovědí na léčbu venlafaxinem ve srovnání s referenčními antidepresivy byla uskutečněna na souboru 10 studií pro škálu HAM-D (1620 pacientů), 7 studií pro škálu MADRS (979 pacientů) a 6 studií pro škálu CGI-I (781 pacientů). Podíl odpovědí je významně vyšší ve skupině venlafaxinu oproti srovnávaným antidepresivům dle škály HAM-D (RR = 1,13; 95% CI: 1,03; 1,25); účinnější, ale ne významně dle škály

MADRS (RR = 1,12; 95% CI: 0,97; 1,29) a významně účinnější při hodnocení škálou CGI-I (RR = 1,18; 95% CI: 1,06; 1,30).

Celkový podíl ukončení léčby byl nevýznamně nižší u pacientů užívajících venlafaxin, než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (o 6 %; RR = 0,82; 95% CI: 0,64; 1,04) a kterým bylo podáváno referenční léčivo (o 2 %; RR = 0,82; 95% CI: 0,64; 1,04). Léčba venlafaxinem je tedy nejméně stejně dobře snášena jako léčba jiným antidepresivem či placebem.

Výsledky této studie prokázaly, že venlafaxin je významně účinnější než placebo a stejně účinné nebo účinnější než komparativní antidepresiva a je dobře snášený u ambulantních i hospitalizovaných pacientů s diagnózou velké deprese, deprese spojené s úzkostí nebo melancholií.

ABSTRACT

The objective of this analysis was to determine the efficacy and acceptability of venlafaxine in comparison with that of placebo and other antidepressants in the treatment of major depression by pooling short-term clinical trials with in-patients and out-patients.

Randomised controlled trials were identified by searching of databases Pub-Med Medline and Embase. In metaanalysis were combined 15 trials, three of them were controlled by placebo and 12 by reference drugs. Clinical trials had to use either HAM-D, MADRS or the CGI-I scales as their primary outcome measure and reported response rates, defined as 50% or greater decrease in depression severity (according to the HAM-D and MADRS) or score 1 (very improved) or 2 (improved) (according to the CGI-I scale) from baseline to endpoint. Acceptability to patients was assessed by comparison of total drop-outs in two arms of the trials.

For each efficacy variable (e.g. rating scales HAM-D, MADRS and CGI) and for subgroups of placebo and reference drugs were conducted partial analysis. The statistical analysis of data-sets was performed with statistical program MIX, version 1.54. To estimate size-effect was calculated parameter relative risk (RR) and to determine its reliability was 95% confidence interval was estimated.

To compare response rates among patients treated with either venlafaxin or placebo 5 clinical trials involving 841 patients on the HAM-D scale, 5 trials involving 725 patients on the MADRS scale and 4 trials including total 735 patients on the CGI, were pooled. Venlafaxin was significantly better than placebo on HAM-D (RR = 1.55; 95% CI: 1.35; 1.75); on the MADRS (RR = 1.43; 95% CI: 1.11; 1.82) as were as CGI (RR = 1.5; 95% CI: 1.31; 1.71).

An analysis of response rates among patients treated with either venlafaxine or other antidepressants included 10 trials for assessing by HAM-D scale (1620 patients), 7 trials for evaluation by MADRS scale (979 patients) and 6 trials for CGI scale (781 patients). Response rates were significantly higher with venlafaxin in comparison to antidepressants when rating by HAM-D (RR = 1.13; 95% CI: 1.03; 1.25) and by CGI scale (RR = 1.18; 95% CI: 1.06; 1.30) and higher, but not significantly, when rating by CGI (RR = 1.12; 95% CI: 0.97; 1.29).

A similar proportion of patients discontinued treatment because of any reason in a group of venlafaxine vs. group of reference drug and non-significantly fewer patients discontinued in venlafaxine group compared with placebo.

These results suggest that venlafaxine has antidepressant efficacy comparable or better to that of tested antidepressants and much better than of placebo. It is well tolerated for hospitalized and outpatients with depression, depression with concomitant anxiety or melancholia.

OBSAH

ABSTRAKT	3
ABSTRACT	5
OBSAH	7
SEZNAM ZKRATEK	9
ÚVOD	11
1 CÍL PRÁCE	13
2 TEORETICKÁ ČÁST	15
2.1 DEPRESIVNÍ PORUCHA	16
2.1.1 Historie a terminologie	16
2.1.2 Epidemiologie	16
2.1.3 Etiologie a patogeneze	17
2.1.3.1 Genetické faktory	17
2.1.3.2 Patologickoanatomické faktory	17
2.1.3.3 Imunoneuroendokrinní hypotézy	18
2.1.3.4 Neurochemické faktory: neurotransmitery	20
2.1.3.5 Neurofyziologické abnormality	20
2.1.3.6 Psychosociální faktory	21
2.1.4 Klinické příznaky	21
2.1.5 Klasifikace	22
2.1.6 Průběh a prognóza	22
2.1.7 Léčba	23
2.2 ANTIDEPRESIVA	25
2.2.1 Historický vývoj	25
2.2.2 Klasifikace antidepresiv	26
2.2.3 Mechanismus účinku antidepresiv	26
2.2.4 Indikace antidepresiv	27
2.2.5 Klinické aspekty farmakologie antidepresiv	27
2.2.6 Nežádoucí účinky antidepresiv	28
2.2.7 Inhibitory monoaminoxidasy	29
2.2.8 Tricyklická antidepresiva	30
2.2.9 Tetracyklická antidepresiva	32
2.2.10 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu	33
2.2.11 Selektivní inhibitory reuptake noradrenalinu	34
2.2.12 Inhibitory reuptake noradrenalinu a dopaminu	35
2.2.13 Noradrenergní a specifická serotonergní antidepresiva	35
2.2.14 Blokátory serotoninových 5-HT _{2A} -receptorů a zároveň inhibitory reuptake serotoninu	36
2.2.15 Inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu	36
2.3 VENLAFAXIN	38
2.3.1 Mechanismus účinku	38
2.3.2 Indikace	38
2.3.3 Kontraindikace	39
2.3.4 Nežádoucí účinky	39
2.3.5 Lékové interakce	39
2.3.6 Farmakokinetika	40
2.3.7 Nové lékové formy	40
2.3.8 Dávkování	41
2.3.9 Účinnost venlafaxinu u deprese	41
2.4 ŠKÁLY POUŽÍVANÉ K HODNOCENÍ TÍŽE DEPRESE	42

2.5	ÚČINNOST A BEZPEČNOST VENLAFAXINU V LÉČBĚ DEPRESE – VYBRANÉ KLINICKÉ STUDIE	44
2.5.1	Placebem kontrolované studie	44
2.5.1.1	Mendels et al., 1993	44
2.5.1.2	Guelfi et al., 1995	46
2.5.1.3	Cunningham, 1997	49
2.5.1.4	Thase et al., 1997	52
2.5.1.5	Rudolph et al., 1998	53
2.5.1.6	Khan et al., 1998	57
2.5.2	Studie kontrolované referenční léčbou	60
2.5.2.1	Gentil et al., 2000	60
2.5.2.2	Schweizer et al., 1994	62
2.5.2.3	Lecrubier et al., 1997	65
2.5.2.4	Benkert et al., 1996	70
2.5.2.5	Samuelian et Hackett, 1998	73
2.5.2.6	Dierick et al., 1996	76
2.5.2.7	Silvestrone et al., 1999	80
2.5.2.8	Rudolph et Feiger, 1999	86
2.5.2.9	De Nayer et al., 2002	91
2.5.2.10	Mehtonen et al., 2000	95
2.5.2.11	Poirier et Boyer, 1999	99
2.5.2.12	Guelfi et al., 2001	102
3	PRAKTICKÁ ČÁST	106
3.1	METODIKA	107
3.1.1	Výběr studií	107
3.1.2	Statistická analýza	108
3.1.3	Charakteristika studií a jejich subjektů	109
3.2	VÝSLEDKY	111
3.2.1	Účinnost	111
3.2.1.1	Podíl odpovědí na léčbu dle škály HAM-D	111
3.2.1.2	Podíl odpovědí na léčbu dle škály MADRS	114
3.2.1.3	Podíl odpovědí dle škály CGI-I	118
3.2.2	Bezpečnost a snášenlivost	121
3.2.2.1	Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili studii z jakýchkoliv důvodů	121
4	DISKUZE	126
	ZÁVĚR	130
	LITERATURA	131

SEZNAM ZKRATEK

ACTH	adrenokortikotropní hormon
AD	antidepresivum
CANMAT	the Canadian network for mood and anxiety treatments
CGI	škála celkového klinického dojmu
CGI-I.....	celkový klinický dojem zlepšení
CGI-S.....	celkový klinický dojem závažnosti
CI.....	konfidenční interval
CNS	centrální nervový systém
CRF.....	kortikotropin – releasing faktor
DA	dopamin
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch; Diagnostic and statistical manual of mental disorders
EEG	elektroencefalografie
EKT	elektrokonvulzivní terapie
GAD	generalizovaná úzkostná porucha (generalised anxiety disorder)
GABA.....	γ -aminomáselná kyselina (γ -aminobutyric acid)
HAD	hospital anxiety and depression scale
HAM-A.....	Hamiltonova škála pro hodnocení úzkosti
HAM-D.....	Hamiltonova škála pro hodnocení deprese
HPA	hypotalamo – hypofyso – adrenální
5-HT	serotonin (5-hydroxytryptamin)
IL	interleukin
IMAO	inhibitory monoaminoxidázy
ITT.....	intention to treat (záměr léčit)
IR	immediate release (s okamžitým uvolňováním)
LOCF.....	last observation carried forward analysis
MADRS	Montgomeryho – Åsbergové škála pro hodnocení deprese
MAO-B.....	monoaminoxidáza B
MKN.....	Mezinárodní statistická klasifikace nemocí a souvisejících zdravotních problémů
MR	magnetická rezonance
NA	noradrenalin
NARI	selektivní inhibitory reuptake noradrenalinu
NaSSA	noradrenergní a specifická serotonergní antidepresiva
NDV	N-demethylvenlafaxin
NDRI	inhibitory reuptake noradrenalinu a dopaminu
NMDA	N-metyl-D-aspartát
NT.....	neurotransmitter
OC.....	observed cases analysis (analýza pozorovaných případů)
ODV	O-demethylvenlafaxin
PET.....	pozitronová emisní tomografie
RR.....	relativní riziko
RUI.....	inhibitory zpětného příjmu (reuptake inhibitors)

SARI.....	inhibitory reuptake serotoninu a antagonisté serotoninových receptorů
SNRI.....	inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu
SPECT.....	jednofotonová emisní počítačová tomografie
SSRI.....	selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu
SSE.....	stimulans zpětného vychytávání serotoninu (specific serotonin enhancer)
SÚKL.....	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TCA.....	tricyklické antidepresivum
TNF α	tumor nekrotizující faktor alfa
rTMS.....	repetitivní transkraniální magnetická stimulace
V _d	distribuční objem
VNS.....	stimulace nervus vagus
XR.....	extended release (s prodlouženým uvolňováním)

ÚVOD

Výskyt deprese stoupá v populaci na celém světě. Veřejnost má zřetelně tendenci přisuzovat největší podíl na nárůstu depresivního onemocnění značné expozici stresovým faktorům a hektickému životnímu tempu. Celkový charakter života klade větší důraz na samostatnost, pro určitou skupinu lidí jsou méně dosažitelné životní jistoty. Z toho vyplývá nárůst zejména reaktivní depresivní problematiky. Významně se ovšem na celkovém nárůstu depresivní problematiky podílí prodloužení střední délky života a častá incidence depresivního onemocnění ve vyšších věkových skupinách.⁴³

Deprese se řadí mezi pět nejčastějších onemocnění, které podstatně snižují pracovní schopnost pacientů, invalidizují je nebo vedou k předčasnému úmrtí ať vlivem suicidia nebo častěji vlivem somatického onemocnění, jejichž průběh a prognózu komorbidní deprese podstatně zhoršuje.³¹

Depresivní poruchy jsou často nediagnostikovány a nesprávně léčeny,^{35,45} což má obrovský negativní společenský i ekonomický dopad a hlavně přináší zbytečné utrpení postiženým lidem.⁴⁵ Mezi další komplikace neléčených poruch deprese patří například snížená pracovní výkonnost, absentérství, pracovní úrazy, neúspěchy v pracovní či studijní kariéře, rozvody, dysfunkční rodinné vztahy a zneužívání nejrůznějších návykových látek¹.

Nejlepším způsobem, jak těmto nežádoucím jevům zabránit, je včasná diagnostika, adekvátní léčba a prevence výskytu dalších epizod.⁴⁵ Depresi je nutné léčit co nejdříve a pokud možno, razantně, protože jen tak lze dostatečně ovlivnit neurodegenerativní změny s depresí spojené.³³

Hlavním cílem léčby deprese je dosažení plné remise, to je odstranění všech symptomů, normální psychosociální adaptace pacienta a zabránění návratu obtíží. V tomto směru máme k dispozici antidepresiva, systematickou psychoterapii, elektrokonvulze a další biologické postupy, které se mohou a mají mezi sebou kombinovat.⁴⁵

Antidepresiva patří celosvětově k nejčastěji předepisovaným farmakům, podobně jako antihypertenziva, antacida, hypolipidimika či antiartrotika.³¹ Podstata účinku prakticky všech skupin antidepresiv spočívá ve zlepšení neurotransmise monoaminů (serotoninu, noradrenalinu, dopaminu) v CNS, která je u deprese narušena. Cílem farmakoterapie deprese je tedy posílení monoaminergní transmise mezi neurony, čehož lze teoreticky dosáhnout snížením zpětného vychytávání ze synaptické štěrbině do presynaptického vlákna, snížením metabolické degradace monoaminů, posílením jejich syntézy nebo i přímým ovlivněním příslušných receptorů.³¹

Přestože starší antidepresiva jako tricyklická antidepresiva (TCA) jsou účinná u mnoha pacientů, jejich užití je často limitováno závažnými vedlejšími účinky a pacienti jsou vystavováni potenciálně vážné kardiotoxicitě. Dokonce novější inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) mohou být spojeny s agitovaností, nespavostí a sexuální dysfunkcí. Navíc použití SSRI může být limitováno klinicky signifikantními lékovými interakcemi.⁹

Nyní máme k dispozici nová antidepresiva, jejichž základním mechanismusem účinku je inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, tzv. SNRI (serotonine and noradrenaline reuptake inhibitors) – venlafaxin, milnacipran a duloxetin. Předpokládá se, že antidepresiva s duální inhibicí reuptake monoaminů mohou být účinnější než látky inhibující reuptake pouze serotoninu (SSRI).⁵⁴ Venlafaxin byl první látkou ze skupiny SNRI dostupnou na trhu.

Venlafaxin a jeho metabolit O-demethylvenlafaxin inhibují reuptake serotoninu, noradrenalinu a s mnohem menší potencí i dopaminu.^{4, 41} Na rozdíl od jiných antidepresiv, která vyžadují opakované podávání k tomu, aby navodila noradrenergní subsenzitivitu (tj. down-regulaci β -adrenergních receptorů), venlafaxin vykazuje rychlou desenzitizaci β -receptorů.⁴¹ Venlafaxin ani jeho metabolit se významně nevážou na muskarinové, cholinergní, α - a β -adrenergní, histaminergní, opiátové nebo D₂-receptory.⁵² Příznivým rysem venlafaxinu je, že nemá signifikantní inhibiční vliv na isoenzymy cytochromu P450 (což také vylučuje potřebu měnit dávkování souběžné medikace) a má výhodný farmakokinetický profil (téměř se neváže na bílkoviny krevní plazmy).²⁹

Výsledky dřívějších klinických studií s venlafaxinem prokázaly jeho účinnost v léčbě velké deprese v širokém rozsahu depresivních pacientů včetně hospitalizovaných, ambulantních, starších, pacientů s melancholickými symptomy a pacientů s psychomotorickou agitací/retardací a v širokém rozsahu dávek.⁹

Tato práce předkládá výsledky analýzy sloučených dat (metaanalýzy) podílů odpovědí (odezvy) na léčbu pacientů léčených venlafaxinem ve srovnání s pacienty léčenými jiným antidepresivem nebo placebem. Na rozdíl od dosud provedených metaanalýz se zaměřuje na porovnání se všemi dostupnými skupinami antidepresiv, tedy nejen s SSRI, ale také s TCA a antidepresivem 4. generace mirtazapinem.

1 CÍL PRÁCE

Cílem teoretické části této práce bylo nastínit problematiku depresivních stavů a možnosti jejich ovlivnění, obzvláště farmakoterapeutické, se zaměřením na venlafaxin – nové antidepresivum, blokující zpětné vychytávání serotoninu a ve vyšších dávkách také noradrenalinu. Součástí mělo být vyhledání klinických studií s venlafaxinem v terapii depresivních stavů.

Cílem praktické části bylo určit účinnost a bezpečnost venlafaxinu v léčbě deprese v porovnání s placebem a referenčními antidepresivy, a to sloučením výsledků vybraných klinických studií. Jako cílové měřítko účinnosti měl posloužit podíl pacientů odpovídajících na léčbu, ke stanovení bezpečnosti měl být využit ukazatel podílu pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu z jakýchkoliv důvodů.

2 TEORETICKÁ ČÁST

2.1 DEPRESIVNÍ PORUCHA

Deprese patří mezi vážná a častá psychiatrická onemocnění, která působí utrpení postiženým osobám i jejich příbuzným.⁶⁶ Také akutní somatické onemocnění zvyšuje riziko deprese.⁶⁵

2.1.1 Historie a terminologie

Poruchy nálady (afektivní poruchy), z nichž nejběžnější je deprese, jsou popisovány již 2500 let. Patologické změny nálady byly lékařům známy již např. ve starém Řecku. Hippokrates ve 4. stol. př. n. l. popsal melancholii a mánii jako chorobné stavy související s abnormními hladinami černé a žluté žluči v mozku postiženého.⁴⁵ Podle Galéna (131-201 našeho letopočtu) se melancholie projevovala "strachem, skleslou náladou, nespokojeností se životem a nenávisť vůči všem lidem".²⁷ Tyto pojmy se tradovaly v arabské i židovské literatuře. Avšak teprve v 19. stol. byla popsána cyklofrenie, maniodepresivní psychóza jako samostatná diagnostická jednotka.⁴⁵ Během dvacátého století se koncepce deprese dále vyvíjela a depresivní epizoda (velká deprese, melancholie, endogenní deprese) byla odlišena od deprese reaktivní.²⁷

Protože afekt znamená emoční výkyv trvající minuty až hodiny a nálada oproti tomu je emoční stav (či naladění) trvající delší dobu a protože mánie a deprese obvykle znamenají dlouhodobější poruchy emotivity, byl pojem „afektivní poruchy“ z manuálu DSM III (1980) (Diagnostic and statistical manual of mental disorders – Diagnostický a statistický manuál duševních poruch; vytvořený Americkou psychiatrickou asociací) v rámci uznání této konvence změněn na „poruchy nálady“ v manuálu DSM IV a použit i v klasifikaci MKN 10 (Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize).

Pojem epizoda je v soudobých klasifikacích chápán jako syndrom v definovaném čase. Nemusí jít o fázický (cyklický) děj s předpokládanou dvojitou polaritou. Pojem rekurentní se používá pro označení opakovaných epizod deprese.⁵⁵

2.1.2 Epidemiologie

Roční prevalence depresivních poruch se odhaduje na téměř 10 %, a téměř jedna pětina populace (alespoň v evropských zemích a severní Americe) je během života postižena jednou z forem deprese¹. Ženy bývají depresí postiženy dvojnásobně až trojnásobně častěji než muži.²⁷

Depresivní porucha nálady může postihnout kohokoliv v jakémkoliv věku. Ačkoliv se uvádí, že v průměru se deprese poprvé objevuje koncem třetí dekády života a že u 50 % pacientů trpících depresí začíná toto utrpení před čtyřicátým rokem života, první epizoda

deprese se může vyskytnout i ve značně pozdním věku, či u dětí a adolescentů¹. U bipolárních poruch je věk při prvním onemocnění nižší.

Pravděpodobnost onemocnění spoluurčuje dědičná zátěž pacienta. U dětí, jejichž oba rodiče trpí afektivním onemocněním, činí 55,7 %; v případě jednoho nemocného rodiče (před 40. rokem věku) 19,9 %; při onemocnění jednoho z rodičů po 40. roce věku již jen 11,2 % (odpovídá přibližně výskytu v běžné populaci).⁴⁷

2.1.3 Etiologie a patogeneze

Etiopatogeneze depresivní poruchy není dosud přesně objasněná. Při premorbidně narušené funkci mozkových neurotransmiterů se v patogenezi deprese příkládá význam působení vnějšího prostředí a vyrovnávání se organismu se stresem.¹⁷

Je zřejmé, že depresivní poruchy jsou spojeny s neurochemickými změnami, není však jasné, zda jejich role může být etiologická, nebo zda pouze doprovázejí určité znaky nebo příznaky.⁵⁵ Zvažovány jsou příčiny genetické, vlivy prostředí, faktory endokrinní a biochemické³⁴.

2.1.3.1 Genetické faktory

Významný vliv v etiopatogenezi deprese mají genetické faktory. Míra shodného výskytu (konkordance) deprese u monozygotních dvojčat činí 43 %, u dizygotních dvojčat jen 18 %. Tento rozdíl se v mnoha studiích ukázal být vysoce statisticky významný. Jedním z nejvíce "podezřelých" genů, jejichž polymorfismus může být spojen s rozvojem deprese, je gen pro serotoninový transportér. Osoby s alespoň jednou krátkou alelou v oblasti promotoru tohoto genu vykazují depresi a sebevražedné jednání statisticky významně častěji oproti homozygotům s oběma alelami dlouhými.²⁷ Výskyt depresivní poruchy je 1,5-3 krát vyšší u biologických příbuzných prvého stupně trpících touto poruchou než v celkové populaci.⁵⁵

2.1.3.2 Patologickoanatomické faktory

Výchozím modelem mohou být afektivní poruchy, které vznikají v důsledku ložiskových poškození mozku, např. úrazových, nebo vlivem cévních mozkových příhod.

Za predisponující vlivy se považuje předcházející poškození čelních laloků nebo mezimozku, posttraumatická epilepsie. Posttraumatický bipolární syndrom se objevoval u pacientů s poškozením převážně pravé hemisféry, zejména orbitofrontální kůry, spodiny spánkového laloku, nucleus caudatus a thalamu. Poškození korových oblastí pravé hemisféry souviselo s mánií, pravostranné podkorové poškození souviselo s mánií a depresí.³⁰

Samo prožívání psychického utrpení může být příčinou organického postižení mozku. Moderní zobrazovací metody (magnetická rezonance - MR, pozitronová emisní tomografie - PET) ukazují, že čím déle trvá neléčená deprese, tím více je zmenšen hipokampus a další oblasti mozku podílející se na zpracování emocí, především některé struktury čelního laloku. Tato atrofie souvisí se zánikem neuronů a s deficitem kognitivních funkcí.^{28, 65}

2.1.3.3 Imunoneuroendokrinní hypotézy

Předpoklad účasti stresu na patogenezi depresivní poruchy je založený na klinických pozorováních a na poznatcích o narušené regulaci hypotalamo – hypofýzo – adrenokortikální (HPA) osy u pacientů s depresí.^{17,27} U pacientů s diagnostikovanou afektivní poruchou jsou známé údaje o vyšším počtu epizod sekrece adrenokortikotropního hormonu (ACTH) a kortisolu v průběhu denního rytmu a popsané jsou zvýšené hladiny kortisolu v moči i hypertrofie nadledvin.¹⁷ Vyšší hladiny kortisolu u depresivních pacientů vedou k nižší odpovědi na dexametasonový supresní test.^{17, 55}

Neuroendokrinní hypotéza, podle níž endokrinní abnormality spojené s depresí mohou být výsledkem hypersekrece CRF (kortikotropin – releasing faktor) z hypotalamových a extrahypotalamových neuronů obsahujících tento faktor, vychází především z těchto pozorování: 1) u depresivních jedinců byly zjištěny zvýšené koncentrace CRF v cerebrospinální tekutině^{17,18} 2) počet vazebných míst pro CRF ve frontální kůře sebevrahů je snížen, pravděpodobně v důsledku dlouhodobě zvýšené dostupnosti CRF; 3) podání CRF zdravým dobrovolníkům vyvolává příznaky depresivní poruchy; 4) byla pozorována snížená odezva (měřená uvolňováním ACTH) na podání CRF depresivním pacientům způsobená pravděpodobně zvýšenými základními hladinami kortisolu. Hypotéza o narušené glukokortikoidní zpětné vazbě při depresi předpokládá, že nedostatečné zpětnovazebné působení kortisolu při depresi (a tedy i změněná funkce osy HPA) je způsobeno sníženou hustotou kortikosteroidních receptorů v mozku (v hippokampu a hypotalamu) a tedy zřejmě poruchou v regulaci genové exprese těchto receptorů. Zdá se, že porucha funkce kortikosteroidních receptorů je spíše příčinou, než následkem hypersekrece CRF při depresi. Tato hypotéza je podpořena zjištěním, že různá antidepresiva zvyšují hladiny mRNA pro glukokortikoidní a mineralokortikoidní receptory a zvyšují vazebnou kapacitu mozkové tkáně pro kortikosteroidy, což může podmiňovat např. snížení aktivity osy HPA. Časový průběh působení antidepresiv na kortikosteroidní receptory se shoduje s jejich dlouhodobým působením na aktivitu osy HPA a koreluje s klinickým zlepšením deprese.¹⁸

Při depresi dochází na úrovni genomu ke zvýšení exprese faktoru GREB (glucocorticoid response element binding protein). GREB tlumí expresi genu pro mozkový

neurotrofní faktor BDNF (brain derived neurotrophic factor). V konečném důsledku pak dochází k poklesu neuroplasticity mozkové tkáně, zániku neuronů a velmi pravděpodobně především ke zmenšování objemu hipokampu. Tím je snížena schopnost hipokampu tlumit osu HPA. Popsaný chorobný cyklus se opakuje a posiluje. Podle nejnovějších poznatků se ukazuje, že antidepresiva prostřednictvím zvýšení exprese a účinku transkripčního faktoru CREB (cAMP response element binding protein) zvyšují tvorbu BDNF. Antidepresivní účinek je pak dán také vyšším přežíváním a aktivitou neuronů v hipokampu a remodelací synapsí, tj. strukturálními změnami v mozku.²⁷

Kromě hypotalamo-hypofyzárně-nadledvinkové osy se zdá být u deprese postižena i osa hypotalamo – hypofyzárně – tyroidální. Část pacientů vykazuje oploštělou reakci na TRH stimulační test. Tyroidální hormony se úspěšně užívají k augmentaci antidepresiv u farmakorezistentních a u rychle cyklujících pacientů.⁴²

Pro neuroendokrinní etiologii také poukazuje i fakt, že s poruchami nálady bývají spojeny endokrinní poruchy jako hypothyroidismus nebo Cushingův syndrom, premenstruační nebo laktační období.³⁴

Celkově je deprese spojena s oslabením imunity. Nejvýraznější zjištěnou změnou je snížená cytotoxicita přirozených zabíječů (NK-buněk). V protikladu k tomuto je však deprese doprovázena imunitní zánětlivou odpovědí, která může být způsobena nadprodukcí cytokinů IL-1, IL-2, IL-6 a TNF-alfa. Podle Smithovy "makrofágové teorie deprese" procházejí uvedené cytokiny hematoencefalickou bariérou a mají v mozku depresogenní účinky.²⁷ Předpokládá se, že zvýšená aktivita osy HPA pozorovaná často při těžké depresi je důsledkem přímého stimulačního působení cytokinů na hypotalamus. Bylo zjištěno, že existuje propojení mezi cytokiny a katecholaminy; např. noradrenalin (NA) stimuluje uvolňování IL-6 z astrocytů a vylučování dalších IL vztažených k IL-6. Lze tedy předpokládat, že NA uvolňovaný při stresu aktivuje cytokiny a vede k imunitním jevům spojeným se stresem. Na základě těchto úvah a zjištění byla formulována *interleukinová hypotéza deprese*, podle níž změny v buněčné a humorální imunitě a v sekreci prostaglandinu při depresi mohou být vysvětleny mechanismy vztaženými k nadměrnému uvolňování IL-1 β a IL-6. Uvedený model zahrnuje tyto možnosti: 1) celková imunitní aktivace může způsobit snížení dostupnosti plasmatického L-tryptofanu (L-TRP), který je prekursorem serotoninu (SE); 2) zvýšená sekrece imunitních složek může být vztažena k hyperaktivitě osy HPA a zvýšená aktivita osy HPA může mít záporné zpětnovazebné účinky na imunitní systém; 3) není dosud jasné, zda je primární aktivace osy HPA nebo imunitní aktivace.¹⁸

2.1.3.4 Neurochemické faktory: neurotransmitery

Nejpropracovanější je *monoaminová hypotéza deprese*, která od poloviny 60.let staví na prokázaných změnách ve funkci adrenergního, serotonergního i dopaminergního neurotransmitterového systému mozku, již částečně ztratila na svém významu. Vlivy potlačující funkce těchto neurotransmiterů jsou spojeny s depresí. Léky dosud užívané jako antidepresiva monoaminové transmitterové funkce naopak různými farmakologickými mechanismy podporují.³⁴ Podle této teorie a obecných zákonitostí vede nedostatek stimulačního vlivu monoaminových neurotransmiterů na specifických receptorech k jejich zmnožení (up-regulace) a mohutnost této změny koreluje s hloubkou deprese, takže je označována i za příčinu jejího vzniku.

Dnes je možno s jistotou konstatovat, že farmakologicky navozený pokles serotoninové neurotransmise (inhibice syntézy SE, deplece tryptofanu, deplece SE) precipituje vznik depresivních symptomů u depresivních pacientů v remisi i u zdravých jedinců.¹⁹ Genetický výzkum ukázal, že málo výkonný gen pro transportér serotoninu zvyšuje pravděpodobnost onemocnět depresivní poruchou.⁶⁵ U depresivních pacientů, na rozdíl od zdravých osob, byla pozorována kompenzatorní up-regulace hustoty D₂-receptorů v bazálních gangliích/mozečku. Překvapivě byla u depresivních pacientů objevena up-regulace dopaminového transportéru, mající za následek efektivnější re-uptake dopaminu do presynaptických neuronů. Očekávaným nálezem měla být down-regulace dopaminového transportéru ke kompenzaci nedostatku dopaminové transmise. U deprese je častým symptomem anhedonie a obecně se předpokládá, že anhedonie je spojena s dysfunkcí dopaminového systému „odměny“. Tento systém vskutku funkčně i anatomicky těsně souvisí s dopaminovou mesolimbickou dráhou.¹³

Nástup účinku antidepresiv je většinou značně opožděn (o několik dnů, někdy i týdnů), přestože biochemické změny jsou detekovatelné mnohem dříve. Rovněž tato skutečnost svědčí spíše pro terapeutický vliv zpětných sekundárních adaptačních změn nastupujících v transmitterových systémech až po zvýšené nabídce příslušného monoaminu, jako např. zpětná desenzitizace receptorového systému (down-regulace). U deprese byly s určitostí prokázány změny ve smyslu up-regulace β -adrenergních a SE-receptorů a po určité době podávání antidepresiv jejich zpětná down-regulace.³⁴

2.1.3.5 Neurofyziologické abnormity

Celkový krevní průtok mozkiem je u deprese srovnatelný se zdravými lidmi. V některých studiích využívajících funkčních zobrazovacích metod (pozitronová emisní tomografie, jednofotonová emisní počítačová tomografie) bylo shledáno snížené prokrvení

například v čelním nebo spánkovém mozkovém laloku nebo též v bazálních gangliích. Byl také nalezen nižší metabolický obrat značené glukózy v levém anterolaterálním prefrontálním kortexu u depresivních nemocných.²⁷

V průběhu antidepresivní terapie se některé tyto změny u pacientů, kteří na terapii příznivě reagují, vrací k normě, nicméně návrat nebývá v remisi úplný. V těchto oblastech se zjišťují změny v objemu šedé hmoty a neurohistologické změny. V porovnání se zdravými jedinci se u lidí s afektivními poruchami v této oblasti nemění počet ani velikost neuronů, ale je zde podstatně nižší počet gliových elementů. Gliové buňky regulují množství mimobuněčného draslíku, ukládání a látkovou výměnu glukosy i obrat glutamátu, což zásadním způsobem ovlivňuje chování neuronů. Na rozdíl od výše uvedené skupiny se u starších lidí s pozdním začátkem velké deprese zjišťují hemodynamické a MR (magnetická rezonance) koreláty cévního poškození mozku, případně některého neurodegenerativního onemocnění doprovázejícího vyšší věk.³⁰

Porucha neurofyziologie mozkové činnosti u deprese se odráží také v elektroencefalografických (EEG) nálezech. Typická je tzv. zkrácená REM (rapid eye movements, rychlé oční pohyby) latence. To znamená, že REM fáze spánku přicházejí po usnutí dříve než po obvyklých asi 90 minutách,²⁷ v průměru do 30-45 min.; redukce pomalovlnného spánku (3. a 4. stadia NREM) s posunem směrem k pozdějším NREM periodám; poruchy kontinuity spánku – prodloužená spánková latence (doba, která uplyne od ulehnutí ke spánku do usnutí); zvýšený počet probuzení, časně ranní probouzení; zvýšená denzita neboli fázická aktivita REM (množství a intenzita rychlých očních pohybů v průběhu REM); prodloužení stadií REM v první polovině noci a častější střídání spánkových stadií NREM.⁵⁵ Abnormity spánkového EEG byly prokázány u 40-60 % ambulantních a až 90 % hospitalizovaných pacientů.⁵⁵

Léčba antidepresivou obvykle zlepšuje spánek a normalizuje do značné míry i vzájemné proporce spánkových stadií (spánkovou architekturu). U neléčených pacientů přetrvávají po spontánní remisi spánkové abnormality, na rozdíl od pacientů léčených.

2.1.3.6 Psychosociální faktory

Psychosociální souvislosti depresivních poruch tvoří významný rámec, který může depresivní stav udržovat nebo zhoršovat, není-li vhodně ovlivněn.⁵⁵

2.1.4 Klinické příznaky

Hlavními příznaky deprese podle MKN 10 jsou skleslá nálada, snížení energie a aktivity, zhoršení schopnosti radovat se, pokles zájmů, poruchy koncentrace, značná

unavitelnost i po nepatrné námaze, snížení sebevědomí, pocity viny a bezcennosti, pesimistický pohled do budoucnosti, poruchy spánku, snížená chuť k jídlu, hmotnostní úbytek, pokles sexuálního zájmu a myšlenky na sebevraždu. Smutná nálada nevyplývá ze zevních okolností nemocného a je dlouhodobě stabilní. Typické je pravidelné zhoršení nálady brzy ráno (ranní pesimum), navazující na nespavost ranního typu. Tehdy bývá pacient schopen večer usnout, ale budí se ještě v nočních hodinách a nespí až do rána. Dalším častým příznakem deprese je úzkost a psychomotorický neklid. Nezřídka se deprese projevuje tělesnými obtížemi - pocitem sevření na hrudi, pocitem neklidných nohou, bušením srdce při úzkosti a nejrůznějšími bolestmi bez odpovídajícího organického podkladu. U nejtěžších forem deprese mohou být přítomny psychotické příznaky v podobě halucinací, bludů nebo depresivního stuporu.²⁷

2.1.5 Klasifikace

Současná klasifikace nerozlišuje mezi endogenní a neurotickou depresí, bere v úvahu rozsah a závažnost příznaků u nemocného. Podle závažnosti se depresivní poruchy dělí na mírné, středně těžké a těžké. Z hlediska průběhu jde o jednu depresivní epizodu, nebo - při opakování - o rekurentní depresivní poruchu. U chronických poruch nálady mírné intenzity mluvíme o dystymii. U části poruch nálady se střídají epizody depresivní s manickými nebo hypomanickými (nápadné zlepšení nálady, hyperaktivita), pak jde o bipolární poruchu. Jednotlivé typy poruch mohou být upřesněny přítomností nebo nepřítomností somatického syndromu (při kterém musí být alespoň čtyři z následujících příznaků: ztráta zájmů, nedostatek emočních reakcí, předčasné probouzení, ranní pesimismus, psychomotorická retardace nebo agitovanost, ztráta chuti k jídlu, úbytek hmotnosti, ztráta libida). Další specifikace se týká psychotických příznaků (bludy nebo halucinace depresivního, sebeobviňujícího, hypochondrického, nihilistického nebo paranoidně persekučního obsahu nebo depresivní stupor).⁴²

2.1.6 Průběh a prognóza

Depresivní porucha se může vyskytnout v kterémkoli věku, ale nejčastěji začíná kolem 40. let. Všeobecně platí, že čím je věk začátku poruchy nižší, tím vyšší je riziko, že porucha bude rekurentní. Příznaky depresivní poruchy se obvykle vyvíjejí po dobu dnů až týdnů. Někdy navazují na závažnější psychickou zátěž, jindy vznikají bez zjištěné příčiny.⁵⁵ Neléčená epizoda obvykle trvá půl roku.²⁷

2.1.7 Léčba

a) *Farmakoterapie* - antidepresiva (AD)

b) *Elektrokonvulzivní terapie* (EKT). Je nejrychlejší a nejspolehlivější metodou pro léčbu těžkých depresivních poruch. Působí podobné biochemické změny v oblasti membránových receptorů jako TCA.⁵⁵ Hlavní současnou indikaci EKT v léčbě depresivní poruchy je nedostatečná odpověď na vícenásobné neúspěšné léčby AD, vitální indikace (akutní riziko suicidia, pacient nepřijímající tekutiny a stravu), psychotická deprese a přání pacienta. Ačkoli EKT představovala po desetiletí standard účinnosti, nejsou k dispozici žádné současné, randomizované kontrolované studie. Studie z 60.–80. let jsou však považovány za dostatečně průkazné pro potvrzení účinnosti EKT v léčbě rezistentní deprese s dosahovanou odpovědí nad 50 %. Vysoké procento relapsů po ukončení série EKT představuje limitaci této metody a vyžaduje pokračující léčbu AD či lithiem.²

c) Úplná *spánková deprivace* má stejný antidepresivní účinek jako částečná deprivace spánku v druhé polovině noci nebo deprivace REM stádií spánku.⁵⁵ Celonoční spánkovou deprivací lze dočasně „zlomit“ i těžkou farmakorezistentní depresivní poruchu. Pacient je po takové noci bez závažnějších příznaků deprese, jakmile se však další noc vyspí, deprese je tu zase v původní síle.⁶⁵ Vztah spánku a deprese osvětluje skutečnost, že melatonin je syntetizován ze serotoninu. Koncentrace melatoninu je ve spánku a ve tmě vyšší než ve světle a lze se domnívat, že ve spánku je serotonin spotřebováván k jeho syntéze.⁶⁵

d) *Fototerapie*. Provádí se osvit bílým světlem v intenzitě nad 2500 luxů po dobu 1-2 hodin.⁵⁵ Terapeutický účinek jasného světla aplikovaného brzo ráno lze vysvětlit rychlým zastavením sekrece melatoninu.⁶⁵

e) *Repetitivní transkraniální magnetická stimulace* (rTMS). Při této metodě je aplikováno pulsní magnetické pole generované cívkou na určité oblasti mozku pacienta. Konečným efektem je indukce elektrického potenciálu, která vede k depolarizaci neuronů. Nemocný je přitom v bdělém stavu. Nežádoucí účinky nebývají závažné, patří k nim například bolest hlavy.²⁷ Význam rTMS je potvrzen i dvojitě slepými studiemi v léčbě deprese.⁶² V současné době probíhá na klinice Psychiatrického centra Praha dvojitě slepá studie porovnávací účinnost rTMS a venlafaxinu v léčbě rezistentní deprese.²

g) *Stimulace nervus vagus*. Účinnost VNS (elektrická stimulace levého n. vagus) v léčbě depresivních symptomů byla původně pozorována u pacientů léčených pro epilepsii. Velká, dvojitě slepá, falešnou stimulací kontrolovaná studie neprokázala signifikantní efekt VNS v léčbě rezistentní deprese.⁵⁰

h) *Psychosociální metody léčby*. Pro léčbu depresí je vhodná kombinace farmakologické léčby a psychoterapie. Tato kombinovaná léčba je prokazatelně účinnější než

použití pouze jedné z metod.⁵⁵ Psychoterapie může být sama o sobě úspěšnou léčbou volby pro mírné depresivní či úzkostné poruchy. K psychoterapiím, použitelným k jejich léčbě, nepatří již jen psychoterapie psychoanalytická či psychodynamická. Velmi často je u depresivních poruch úspěšně používána kognitivně-behaviorální terapie¹. Jejími výhodami jsou mimo jiné časová omezenost (asi 20 sezení), zaměření na přítomnost a konkrétní ohraničené problémy, stanovení konkrétních funkčních cílů změny chování nemocného ve smyslu překonávání příznaků deprese a důraz na vědeckost ověřování účinnosti.²⁷

2.2 ANTIDEPRESIVA

2.2.1 Historický vývoj

V padesátých letech 20.stol. bylo náhodným pozorováním zjištěno, že jedno z antituberkulotik (iproniazid) má antidepresivní účinek. Tento poznatek vedl k vývoji inhibitorů monoaminoxidázy (MAO). V šedesátých letech došlo k náhodnému objevu antidepresivního působení imipraminu a velkému rozvoji dnes již klasických antidepresiv (AD) s tricyklickou strukturou (TCA), která také označujeme jako antidepresiva I.generace.^{12, 40}. K novějším látkám s tetracyklickou strukturou, ale podobným mechanismem účinku patří maprotilin, dibenzepin a další⁴⁰. Antidepresiva se postupně vyvíjela ve směru větší specifity, a tím současně i lepší bezpečnosti a snášenlivosti. V sedmdesátých letech přicházejí heterocyklicka (II. generace), v osmdesátých letech SSRI (serotonine selective reuptake inhibitors – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) jako zástupci III. generace. SSRI jsou v současné době nejvíce předepisovanými AD. Snaha zvýšit terapeutickou účinnost vedla k vývoji dualistických AD, která ovlivňují současně serotinergní a noradrenergní (event. i dopaminergní) systémy. Tyto systémy jsou ve vzájemné interakci a předpokládá se jejich vzájemné synergistické působení. V devadesátých letech přicházejí receptorové modulátory, které současně inhibují zpětné vychytávání uvedených neurotransmiterů (u nás dostupný trazodon a mirtazapin, dále ještě nefazodon) a AD s dvojitým mechanismem účinku zabraňujícím současně zpětnému vychytávání noradrenalinu a serotoninu (v ČR venlafaxin a milnacipran, v jiných státech také duloxetin). K dispozici je také další selektivní inhibitor zpětného vychytávání, tentokrát noradrenalinu, reboxetin (jinde také atomoxetin). Částečně specifický inhibitor zpětného vychytávání dopaminu (a také noradrenalinu) bupropion byl k dispozici již současně se SSRI. Ve skupině IMAO se od prvních inhibitorů, které byly ireverzibilní a nespecifické, přešlo ke specifickým, převážně reverzibilním, jejichž základní indikace se liší podle převažujících substrátů (inhibitor monoaminoxidázy A moclobemid pro léčbu deprese a inhibitor MAO-B selegilin, jehož základní indikací je Parkinsonova choroba).¹²

2.2.2 Klasifikace antidepresiv

Současný systém klasifikace antidepresiv je založený na předpokládaném hlavním mechanismu působení. Podle něj rozdělujeme AD na tyto skupiny:

1. Neselektivní antidepresiva
 - 1.1. Neselektivní inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu s účinky na mnohočetný receptorový systém a proud sodíku (TCA)
 - 1.2. Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO)
2. Selektivní inhibitory reuptake (reuptake inhibitors – RUI)
 - 2.1. Selektivní inhibitory reuptake serotoninu (SSRI): citalopram, escitalopram, fluoxetin, fluvoxamin, paroxetin, sertralin
 - 2.2. Selektivní inhibitory reuptake noradrenalinu (NARI): reboxetin
 - 2.3. Inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu (SNRI): venlafaxin, milnacipran, duloxetin
 - 2.4. Inhibitory reuptake noradrenalinu a dopaminu (NDRI): bupropion
3. Blokátory receptorů (antagonisté receptorů)
 - 3.1. Blokátory serotoninových receptorů 5-HT_{2A} a 5-HT_{2C} a 5-HT₃ a α ₂-adrenergických receptorů: noradrenergní a specifická serotonergní antidepresiva (NaSSA): mirtazapin
 - 3.2. Blokátory serotoninových receptorů 5-HT_{2A} a současně inhibitory reuptake serotoninu (SARI; serotoninine antagonists and reuptake inhibitors): nefazodon, trazodon¹⁴
4. Stimulans zpětného vychytávání serotoninu (specific serotonin enhancer – SSE) tianeptin¹⁴
5. Jiné - extrakt z třezalky tečkované⁵⁹

2.2.3 Mechanismus účinku antidepresiv

1. Zvýšení koncentrace monoaminů (noradrenalinu, serotoninu, dopaminu) v synaptických štěrbinách mezi neurony CNS:
 - a) podáváním prekurzorů (levodopa, L-tryptofan atd.)
 - b) bloádou jejich zpětného vychytávání ze synaptických štěrbin (thymoleptika, AD II., III. A IV. generace)
 - c) zvýšeným uvolňováním z presynaptických částí neuronů (fenfluramin)
2. Přímé ovlivňování některých typů receptorů (např. blokáda serotonergních 5-HT₂, 5-HT_{1A} a α ₂-adrenergických receptorů: klomipramin, amitriptylin atd.)
3. Inhibice metabolické degradace monoaminů (IMAO)
4. Přímé působení na sekundární, event. na terciární messenger⁶

2.2.4 Indikace antidepressiv

Postupně se ukazuje, že kromě deprese mají serotoninergní a noradrenergní (dopaminergní) AD další rozdílné indikace. K dalším terapeutickým indikacím SSRI, resp. SNRI, patří obsedantně-kompulzivní porucha, panická porucha, posttraumatická stresová porucha, generalizovaná úzkostná porucha a premenstruální syndrom. NARI, resp. NDRI, jsou účinné jak u deprese, tak u hyperkinetické poruchy, kouření, obezity a zřejmě i některých typů závislostí.

2.2.5 Klinické aspekty farmakologie antidepressiv

Cílem léčby afektivních poruch je zmírnit akutní symptomy, obnovit psychosociální funkce a předcházet relapsu a rekurenci. Důležitým rozhodnutím v klinickém postupu je vhodný výběr uspořádání intervence a léčby.¹⁴ Klinické rozhodování se obvykle soustřeďuje na čtyři klíčové problémy:

1. Závažnost choroby (včetně rizika ublížení sobě nebo ostatním)
2. Dostupnost účinné léčby (buď specifických antidepressiv nebo trénovaných terapeutů)
3. Pacientova preference
4. Původ jakýchkoliv souběžných obtíží

Při výběru antidepressiva jsou důležité tyto aspekty:

1. Bezpečnost včetně možnosti předávkování nebo těhotenství
2. Předchozí odezva (pacient nebo rodinný příslušník)
3. Profil příznaků nebo typ deprese (úzkostlivý nebo zpomalený)
4. Profil vedlejších účinků
5. Souběžná medikace
6. Jiné choroby
7. Věk, pohlaví
8. Pacientova compliance
9. Lékařova zkušenost s antidepressivem¹²

Hlavní důvody pro užívání medikace jsou pravděpodobně závažnost a trvání deprese.

Kanadská psychiatrická asociace a CANMAT doporučila SSRI a nová antidepressiva včetně NDRI (bupropion), NaSSA (mirtazapin), NARI (reboxetin), SNRI (venlafaxin), nefazodon a moclobemid jako léčiva první linie. Amitriptylin a clomipramin jako léčiva druhé linie mají vyšší účinnost než SSRI u hospitalizovaných pacientů s depresí, ale výsledky bezpečnosti a snášenlivosti jsou zvažovány.¹⁴

2.2.6 Nežádoucí účinky antidepressiv

U tricyklických antidepressiv jsou největším problémem periferní (poruchy akomodace, suchost sliznic, problémy s vyprazdňováním a mikcí) i centrální (poruchy paměti, možnost rozvoje delirantních stavů) anticholinergní účinky, antihistaminové účinky (únavnost, ospalost, přírůstek tělesné hmotnosti) adrenolytické účinky (hypotenze, tachykardie, závratě, poruchy erekce), a kardiotoxicita (arytmie, prodloužení PR nebo QT intervalu, vysoká letalita při předávkování) a hepatotoxicita.^{12,27} Obávanou komplikací při léčbě první generací inhibitorů MAO je hypertenzní krize. Během této terapie proto nemocný nesmí požívat potraviny bohaté na tyramin nebo jiné léky zvyšující hladiny noradrenalinu. Preparáty druhé generace jsou nežádoucími účinky zatíženy podstatně méně, může se vyskytnout například nespavost, zvýšená dráždivost, bolest hlavy nebo žaludeční nevolnost.²⁷ Nejrozšířenější SSRI mají také svá úskalí, zejména v tom, že mohou negativně ovlivňovat sexuální funkce a některé mohou být rizikové z hlediska interakcí. Gastrointestinální obtíže (nevolnost, zvracení, průjem) bývají přítomny zpočátku, jsou ovlivnitelné šetrnější titrací a jsou převážně přechodné. Nová dualistická AD jsou obecně dobře snášena, blíží se v tomto směru SSRI. Mají méně anticholinergních účinků než TCA, podobně jako SSRI, což vyplývá z jejich mechanismu účinku, a méně gastrointestinálních nežádoucích účinků a sexuálních dysfunkcí než SSRI.

Další dualistické antidepressivum mirtazapin, se řadí k modulátorům receptorů. Proto také jeho profil nežádoucích účinků je poněkud odlišný – minimálně způsobuje sexuální dysfunkce, může vést k přírůstku hmotnosti.

Vliv AD na sexuální funkce

Pokud je nemocný v depresi, nemá většinou zájem o intimní život. Když však deprese odezní, může být sexuální dysfunkce důvodem, proč medikaci vysadí. Incidence sexuální dysfunkce je dvakrát vyšší u depresivních než u zdravých a třikrát vyšší u léčených AD (63 % vs. 23 %). Nejčastější sexuální dysfunkcí u deprese je snížení libida, které je součástí depresivní symptomatologie. Podáváním AD je nejvíce narušen u obou pohlaví orgasmus, u mužů ejakulace. S poruchou ejakulace je často spojován paroxetin, clomipramin a venlafaxin. Do skupiny AD, která klinicky významně neovlivňuje sexuální funkce, je řazen bupropion a moclobemid (a v ČR nedostupný nefazodon). Naproti tomu u venlafaxinu se pohybuje výskyt sexuální dysfunkce mezi 10-30 % léčených a při aplikaci SSRI až u 30-50 %. Rozdílný výskyt je dán metodou stanovení sexuální dysfunkce (spontánní údaje, cílené dotazy, speciální dotazníky).

Vliv AD na přírůstek hmotnosti

Za hmotnostně neutrální, tj. s nízkým výskytem nárůstu hmotnosti - u méně než 10 % léčených při akutní léčbě jsou považovány SSRI, moclobemid, bupropion, nefazodon a venlafaxin. Z dualistických AD vede mirtazapin k přírůstku hmotnosti o více než 7 % bazální hmotnosti (což je považováno za nežádoucí účinek) až u 14 % léčených. Tento účinek je spojován s unikátním farmakologickým profilem, který se liší od SNRI. Co se týče udržovací léčby, jsou údaje poněkud rozporné a je jich zatím málo.

Bezpečnost, interakce

Přesto, že jsou SSRI považovány za velmi bezpečná AD, je zde riziko lékových interakcí. Toto může být problémem zejména u starší populace a somaticky nemocných, u kterých je polyfarmakoterapie velmi častá, a také u geneticky daných pomalých metabolizátorů. Klinicky relevantní může být především inhibice CYP 1A2 a CYP 2C19 fluvoxaminem, inhibice CYP 2D6 fluoxetinem a paroxetinem. Z tohoto hlediska jsou relativně bezpečné citalopram a sertralin. Riziko interakcí nových dualistických AD ve srovnání s SSRI je minimální.

Bezpečnost je také posuzována šancí na přežití při intoxikaci. Ukazuje se, že dualistická AD jsou při předávkování bezpečnější než TCA a stejně bezpečná jako SSRI.

Výskyt vysazení (drop-out)

Za určitý ukazatel snášenlivosti AD je považován i výskyt vysazení (předčasného ukončení léčby; drop-out). V tomto ukazateli byly zjištěny mírné, ale klinicky signifikantní rozdíly ve prospěch SSRI v porovnání s TCA. Zatím není dostatek údajů s novými dualistickými AD pro srovnání s ostatními.¹²

2.2.7 Inhibitory monoaminoxidasy

Společnou vlastností těchto látek je schopnost inhibovat monoaminoxidasu (MAO), což je enzymový systém, který odbourává biogenní aminy. Blokáda tohoto enzymu následně vede ke zvýšení hladiny mediátorů, zejména noradrenalinu a serotoninu v mozku.²⁵ Antidepresivní účinek je podmíněn sníženým rozkladem noradrenalinu a serotoninu v mozkové tkáni, zvýšením jejich koncentrace v neuronech, zvýšením jejich uvolňování po stimulaci a následnými adaptačními pochody v neurotransmisí.⁶⁹

Pro antidepresiva této skupiny se používá též název thymoeretika. Na rozdíl od thymoleptik jejich účinek nastupuje relativně rychle a projevuje se i u zdravých osob.²⁵ Hodí se především k terapii stavů se sníženou dynamogenií při reaktivních a stařeckých depresích.³⁴ Inhibitory monoaminoxidázy (IMAO) jsou účinná antidepresiva, která mohou pomoci i v situacích, kdy jiná antidepresiva byla neúčinná, i u depresivních pacientů

s atypickými příznaky (s panickými záchvaty, nadměrnou chutí k jídlu, sociální fobií, obsesemi apod.).⁴⁰

MAO je enzym uplatňující se významně v bioinaktivaci nejen aminových neurotransmiterů, ale i dalších endogenních i exogenně potravou přijímaných aminů, proto se může zvyšování jejich koncentrace při podávání IMAO projevovat nežádoucími účinky. Takovým aminem je např. tyramin (obsažen v sýrech, banánech, červeném víně, čokoládě apod.).³⁴ Protože je monoaminoxidáza inhibována, nedojde k inaktivaci tyraminu a noradrenalinu, které působí presoricky.⁴⁰ Výsledkem pak může být serotoninový syndrom až hypertenzní krize.^{34,40} Mnohem menší nebezpečí uvedených nežádoucích interakcí mají IMAO II. generace (RIMA – reversible inhibitors of monoaminoxidase-A, reverzibilní inhibitory MAO-A), k nimž patří moklobemid, uvedené do klinického používání v pol. 80. let.^{5,34} Tyto léky se vážou na MAO kompetitivně, reverzibilně s relativně krátkou dobou účinnosti, přesto však ve srovnání s IMAO I. generace mají rychlejší nástup účinku.

K dalším nežádoucím účinkům IMAO patří snižování krevního tlaku, projevující se posturální hypotenzí. Umocnění excitačních vlivů v CNS může být příčinou vzniku závislosti na IMAO a může působit agitovanost, nespavost, anxietu, tremor, pocení, přesmyk do mánie, při předávkování křeče. IMAO narušují sexuální funkce způsobují někdy nežádoucí příliš velký úbytek hmotnosti. Projevují se i parasympatolytické nežádoucí účinky (sucho v ústech, poruchy vidění, retence moči, ale s menší intenzitou než po TCA. Také hepatotoxické působení je vzácnější.³⁴

Interakce se vyskytují při kombinacích se sympatomimetickými léky, případně složkami potravy (viz výše). Známa je rovněž těžká hyperpyrexie po kombinaci IMAO s opioidem pethidinem, která pravděpodobně vzniká atypickým metabolitem pethidinu, je-li inhibována jeho demetylací. Inhibice jaterních mikrosomálních enzymů při léčbě IMAO omezuje pro zpomalení biodegradace a zvýšení toxicity soběžné podávání řady dalších léků odbourávaných podobně v játrech (např. antihypertenziva, lokální anestetika, antikoagulancia, antidiabetika, myorelaxancia, barbituráty, perorální kontraceptiva, alkohol a další).³⁴ Generace neselektivních ireverzibilních inhibitorů MAO (fenelzin, izokarboxazid, tranlylcypromin, nialamid) již u nás pro své nežádoucí účinky není na trhu.⁵

2.2.8 Tricyklická antidepresiva

Tricyklická antidepresiva (TCA) se označují také jako thymoleptika. Odstraňují patologický smutek. Jejich účinek se projevuje pouze u nemocných osob.²⁵ Antidepresivní účinek u nemocného člověka nastupuje po 2 až 4 týdnech podávání,³⁴ a to nejdříve jako určité projasnění nálady a teprve později odstraňuje příznaky depresí. U zdravého člověka vede

podání thymoleptik k ospalosti, pocitu prázdné hlavy a k řadě dalších účinků (snížení krevního tlaku, zamlžené vidění, sucho v ústech aj.) Některé látky mají tlumivé účinky na CNS (silné u amitriptylinu, rel. slabé u dosulepinu), které lze z počátku terapie využít k odstranění příznaků nespavosti.⁶⁹

Základním mechanismem účinku je blokáda příjmu noradrenalinu a dalších neurotransmiterů do nervových zakončení (blokádou specifické membránové pumpy), čímž se zvyšují jejich aktuální koncentrace v synaptické štěrbině, dochází k prodlouženému kontaktu postsynaptických receptorů s NT a navozují se adaptační změny, které jsou zodpovědné za vlastní antidepresivní účinky (down regulace α_2 - a β - adrenergických receptorů v mozku). Jednotlivé látky mají odlišnou schopnost blokovat reuptake NA a SE, ale výsledný efekt je podobný; v konečné fázi dochází vždy ke změně tvorby cAMP a jeho dlouhodobých účinků v neuronech.⁶⁹

Vedle kompetitivní vazby na protein sloužící jako transportér pro vychytávání monoaminů mají TCA větší či menší afinitu k adrenergickým ($\alpha_{1,2}$), acetylcholinovým (M_1) a histaminovým (H_1) receptorům, které blokují. Tyto receptorové vlivy jsou příčinou i řady nežádoucích účinků TCA a zvyšují možnosti lékových farmakodynamických interakcí.

Z důvodu anticholinergního působení může pacient trpět suchostí sliznic, zácpou, retencí moči, poruchami akomodace. Akutní zhoršení hrozí u glaukomu s úzkým úhlem a u hypertrofie prostaty. Kardiovaskulární nežádoucí účinky jsou vyvolávány jak anticholinergním, tak katecholaminergním působením a mohou vést k tachykardii a dalším změnám ve vodivosti, k hypertenzi a posturální hypotenzi, pravděpodobně usnadňováním noradrenergí transmise ve vazomotorickém centru v prodloužené míše a blokádu α -adrenergických receptorů ne periferii. Antihistaminové působení v CNS se projevuje celkově sedativním vlivem a zvýšením tělesné hmotnosti. Z ostatních centrálně vyvolaných nežádoucích účinků je nutno počítat s přesmykem deprese do mánie u bipolárních afektivních poruch, se snížením křečového prahu a zejména u starších pacientů s výskytem tremoru horních končetin, který reaguje na léčbu beta-blokátory.³⁴ U mužů hrozí poruchy ejakulace a změny libida. Nežádoucí účinky se vyskytují u 5-20 % pacientů.⁶⁹ S ohledem na nežádoucí účinky jsou TCA kontraindikována u glaukomu se zavřeným úhlem, hypertrofie prostaty, těžších kardiovaskulárních onemocnění (srdeční ischémie a srdeční insuficience), paralytického ileu. Relativní kontraindikací je epilepsie, těhotenství (možná teratogenita), pacienti nad 60 let, bipolární afektivní porucha, schizofrenie.^{6, 69}

TCA jsou výrazně vázána na proteiny plazmy (až 90 %), takže jejich účinky mohou být zvyšovány souběžně podanými léky, které o tuto vazbu s nimi soutěží (např. kyselina

acetylsalicylová, fenylobutazon ad.). Rovněž na úrovni eliminace může docházet k interakcím s léky, které jsou odbourávány stejnými jaterními enzymy (např. kortikoidy, neuroleptika).

Některé léky, které inhibují (např. alprazolam, cimetidin, fluoxetin, erytromycin, tyroxin) nebo stimulují (karbamazepin, klonazepam, fenytoin) jaterní enzymy, především 2D6 nebo 3A4 mohou měnit plazmatické hladiny antidepressiv. Tricyklika naopak zřídka zasahují do metabolismu jiných léků s výjimkou valproátu, jehož hladina při současném podávání bývá významně snížena. Alkohol potencuje útlum CNS a může vést k toxické depresi dýchání.³⁴

Kombinace amitriptylinu a klomipraminu s morfinem může potencovat jeho tlumivý účinek na dýchací centrum. Kontraindikací je současné podávání IMAO (hrozí hypertenzní krize, křeče, kóma) a určitá opatrnost se doporučuje i v kombinaci s SSRI.⁶

Absorpce po p.o. podání je rychlá a dokonalá. Max. plazmatické hladiny jsou dosaženy po 2-8 hodinách. Charakteristická je vysoká vazebnost na plazmatické bílkoviny (57-90 %) i tkáň (Vd = 10-50 l/kg). Eliminace nastává především po biotransformaci (N-demetylace) vylučováním ledvinami převážně v glukuronované formě.⁶⁹

Z TCA je ke klinickému použití dostupný imipramin, clomipramin, amitriptylin, nortriptylin, dosulepin. Dibenzepin je vhodný pro všechny typy depresí, včetně stařeckých. Má malý výskyt nežádoucích účinků, pouze vzácně se vyskytují případy paralytického ileu.⁶⁹

2.2.9 Tetracyklická antidepressiva

Mezi tetracyklická antidepressiva (TECA) (antidepressiva s nižšími nežádoucími účinky) se řadí viloxazin, maprotilin a mianserin.

Viloxazin inhibuje reuptake NA, nemá anticholinergní účinky.³⁴ Terapeutický efekt se u tohoto léku objevuje již 5.-6. den léčby, a to především u inhibovaných forem depresivních stavů endogenní a jiné etiologie. Může způsobovat narůstání anxiózy a proto není vhodný u úzkostných depresí.^{25, 69} Může být použit u epileptiků, protože má sám spíše antikonvulzivní účinky.³⁴ Momentálně není na našem trhu k dispozici.

Maprotilin je aktivnější v inhibování reuptake především NA. Má velmi slabé anticholinergní působení, ale výrazné účinky antihistaminové.³⁴ Zvyšuje záchvatovou pohotovost.⁶⁹ Je dostupný pod komerčním názvem Ludiomil[®] a Maprotibene[®].

Mianserin (Lerivon[®], Miabene[®]) působí na vychytávání monoaminů ze synapsí minimálně. Je však selektivním antagonistou α_2 -adrenergních receptorů, které jako presynaptické autoreceptory adrenergních synapsí plní inhibiční regulační úlohu pro uvolňování NA. Blokáda těchto receptorů proto uvolňování NA naopak facilituje. Určité antagonistické působení má mianserin též na α_1 -, 5-HT₂- a H_{1,2}-receptorech.³⁴

2.2.10 Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu

Selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (selective serotonin reuptake inhibitors - SSRI) s velkou selektivitou inhibují zpětné vychytávání serotoninu ze synaptických štěrbin zpět do serotonergních nervových zakončení, protože se specificky vážou na proteinový transportér (spojený se Na^+/Cl^- pumpou) přítomný v membránách právě jen serotonergních nervových buněk. Při blokadě serotoninového transportéru molekulami SSRI zůstává po uvolnění serotoninu do synaptických štěrbin na úrovni axonových zakončení i na úrovni somatodendritové větší množství tohoto neurotransmiteru (NT) k dispozici pro působení na postsynaptické 5-HT-receptory i na 5-HT-autoreceptory. Jestliže jsou při depresi zmnoženy oba typy těchto 5-HT-receptorů, znamená podávání SSRI, způsobující zvýšení jejich stimulace vlastním neurotransmiterem, postupnou zpětnou down-regulaci receptorů. Desenzitizací 5-HT₁-autoreceptorů na úrovni somatodendritové se zvýší vedení nervových impulzů serotonergním neuronem, což zvyšuje uvolňování serotoninu ze zakončení axonu a tím je potencován down-regulační vliv na postsynaptické 5-HT-receptory. Z tohoto mechanismu působení je zřejmé, že se antidepresivní účinek SSRI může – stejně jako u TCA nebo IMAO – projevit až s určitou dobou latence po zahájení léčby.

SSRI nejsou ligandy žádných receptorových systémů, jejichž ovlivnění by bylo zdrojem nežádoucích účinků, jako je tomu např. u TCA.³⁴

SSRI jsou indikovány u všech depresivních stavů⁶⁹. Jsou vhodné i pro léčbu pacientů se somatickou komorbiditou a ve vyšším věku.⁴⁰

Vzhledem k hlavním dráhám, v nichž se serotonin v mozku uplatňuje jako neurotransmitter, jsou SSRI léčebně úspěšné u řady dalších psychiatrických diagnóz. Zatímco pro vlastní antidepresivní účinek je zřejmě důležitá desinhibice dráhy vedoucí vzruchy z oblasti raphe dorsalis ve středním mozku do prefrontálního kortexu, je desinhibice dráhy raphe – bazální ganglia užitečná pro terapii obsesivně – kompulzivních poruch, dráhy raphe – limbický kortex a hippokampus pro panické poruchy a dráhy raphe – hypothalamus pro bulimii. SSRI jsou doporučovány i v léčbě dalších poruch, např. anxiety, posttraumatické poruchy, sociální fobie, bulimie, premenstruální dysforie a dalších.³⁴

Nežádoucí účinky většinou pramení z aktivace různých podtypů postsynaptických 5-HT-receptorů v mozku, ale také v gastrointestinálním traktu. Stimulace 5-HT_{1A}-receptorů bývá spojována s účinkem antidepresivním, anxiolytickým a antipyretickým; stimulace 5-HT₂-receptorů s účinky antidepresivním, anxiogenním (obvykle v počáteční fázi léčby), antipyretickým, antibulimickým, insomnií, sexuálními dysfunkcemi, akatizí, halucinacemi; stimulace 5-HT₃-receptorů se zvýšením motility trávicího ústrojí s bolestivými spasmy a průjmem, nauzeou a snížením chuti k jídlu.³⁴ Stimulace 5-HT_{2C}-receptorů v CNS je

zodpovědná za zvýšení úzkosti, která je často spojená s počátečními nežádoucími účinky terapie SSRI. Stimulace 5-HT₃ a 5-HT₄-receptorů ve střevě se přičítá nauzea a gastrointestinální dyskomfort, který se může vyskytovat v prvních několika dnech či týdnech.¹⁴

Nejzávažnějším nežádoucím důsledkem vystupňovaného serotonergního vlivu na postsynaptických receptorech může být tzv. serotoninový syndrom. Může být způsoben nevhodným podáváním více preparátů se serotonergní aktivitou, jako je např. kombinace SSRI a IMAO, velmi vzácně vznikne i při monoterapii vyššími dávkami.

SSRI jsou kompetitivními inhibitory cytochromoxidázového jaterního systému cytochromu P-450, tím mohou působit alteraci metabolizace jednak vlastní, jednak dalších případně souběžně podávaných léků metabolizovaných stejnou cestou. Přitom jednotlivé SSRI nemají stejnou afinitu ke všem izoenzymům P-450, pro které u lidí navíc platí genetický polymorfismus, takže u 10 až 20% populace se můžeme setkat se změnami v zasoupení některých z izoenzymů.³⁴

Fluoxetin má signifikantní aktivitu k 5-HT_{2C}-receptorům a předpokládá se, že tyto receptory jsou zahrnuty v regulaci chuti a příjmu potravy. Afinita k 5-HT_{2C}-receptorům vysvětluje, proč je fluoxetin jedním z SSRI, který získal schválení pro léčbu poruch příjmu potravy. Fluoxetin se váže na CYP3A4 a CYP2D6, což má význam pro lékové interakce s léčivy metabolizovanými těmito systémy (např. TCA).

Paroxetin je jediným SSRI, který se signifikantně váže na muskarinové receptory acetylcholinu, to vysvětluje vyšší incidenci anticholinergních nežádoucích účinků, zvýšenou sedaci či kognitivní zhoršení. Inhibuje syntasu oxidu dusnatého a z tohoto důvodu je ze všech SSRI nejvíce spojován s erektilní dysfunkcí. Paroxetin také do určité míry inhibuje reuptake NA. Váže se na CYP2D6. Rebound fenomén je u tohoto léčiva více vyznačen.

Sertralin je jediným SSRI se signifikantním účinkem na reuptake dopaminu a to by mohlo vysvětlovat, proč nezvyšuje sérové hladiny prolaktinu. Vliv sertralinu na inhibici reuptake dopaminu by mohl být problémem u psychotické deprese.¹⁴

2.2.11 Selektivní inhibitory reuptake noradrenalinu

Některá TCA (desiparmin, nortriptylin) blokují reuptake noradrenalinu silněji než reuptake serotoninu. Tyto TCA nejsou ve skutečnosti selektivní blokátory reuptake NA, protože blokují také další receptory. Prvním skutečně selektivním inhibitorem reuptake NA (noradrenaline reuptake inhibitor, NARI) je reboxetin a představuje tak farmakologický „protějšek“ k SSRI. Reboxetin neinhibuje elektricky excitabilní membrány a z tohoto důvodu předávkování reboxetinem nemá signifikantní riziko kardiotoxicity. Ukázalo se, že reboxetin

má dobrý vliv na sociální adaptaci.¹⁴ Zvyšuje motivaci depresivních pacientů, posiluje jejich životní energii a aktivitu, nepůsobí sedativně, nezhoršuje reaktivitu a nezvyšuje hmotnost.⁵ Nežádoucí účinky zahrnují sucho v ústech, zácpu, nespavost, zvýšené pocení, tachykardii, závrať. Reboxetin je metabolizován především CYP3A3/4.¹⁴

2.2.12 Inhibitory reuptake noradrenalinu a dopaminu

Mechanismus účinku bupropionu není zatím plně objasněn. Bupropion je relativně slabým inhibítorem reuptake dopaminu se skromným účinkem na reuptake noradrenalinu a žádným účinkem na reuptake serotoninu (noradrenaline and dopamine reuptake inhibitor, NDRI). Nezdá se, že by byl jeho účinek spojen s down-regulací postsynaptických β -adrenergických receptorů. Nicméně předpokládaný mechanismus působení bupropionu je založen na inhibici reuptake dopaminu a noradrenalinu.^{14,38} Jeho slabá afinita k transportérům DA a NA vyvolala otázky, zda jsou tyto mechanismy relevantní jeho antidepresivní aktivitě.¹⁴ Uvažuje se o významnějším vlivu bupropionu na druhé posly přenosu vzruchu, stejně tak o jeho stabilizačním mechanismu na obrat dopaminu i noradrenalinu – syntézu, přenos i katabolismus.³⁸

Bupropion je antidepresivum vhodné především pro inhibované útlumové deprese; pro pacienty bez terapeutické odpovědi (non-respondéři) nebo netolerující serotoninergní AD; při depresi u Parkinsonovy nemoci, při odvykání kouření atd.⁵

Bupropion SR není určen pro úzkostné /agitované deprese, stejně tak není vhodný pro nemocné trpící insomnií. Je kontraindikován u nemocných s epilepsií (a to i v anamnéze) či rizikem rozvoje záchvatu, stejně je tomu u bulimických nemocných. Není správné ho podávat, a to vzhledem k jeho vlivu na obrat dopaminu, u nemocných psychotických a nemocných užívajících antipsychotika.³⁸

Nežádoucí účinky zahrnují stimulaci úzkosti, insomnií, nevolnost, sucho v ústech⁵ a psychotické symptomy (halucinace, sebeklamy).¹⁴ Bupropion může potencovat nebo snižovat efekt dopaminergních a noradrenergických agonistů, event. antagonistů. Nemá se podávat v kombinaci s lithiem, karbamazepinem, klozapinem, levodopou, zotepinem, SSRI, TCA, β -blokátory, antiarytmiky, fenytoinem.⁵

2.2.13 Noradrenergí a specifická serotonergní antidepresiva

Nové antidepresivum mirtazapin patřící mezi noradrenergí a specifická serotonergní antidepresiva (noradrenergic and specific serotonergic antidepressants, NaSSA) má dvojitý způsob účinku: antagonizuje centrální α_2 -adrenergí auto- a heteroreceptory a současně blokuje 5-HT₂- a 5-HT₃-receptory. Tím zvyšuje noradrenergí a serotonergní neurotransmisi.¹⁴ Kromě toho blokuje histaminové receptory, což způsobuje sedaci a zvýšenou chuť k jídlu.

Mirtazapin je vhodným lékem pro léčbu agitovaných depresí s anxiétou, nespavostí, podváhou či anorexií. Výrazně zlepšuje kvalitu spánku a spánkovou architekturu u depresivních pacientů.⁵ Je velmi dobře snášen, v česko-slovenské otevřené studii řízené Švestkou přerušilo pro nežádoucí účinky léčbu jen 4 % léčených, přičemž nejčastěji se objevily parestezie a tlak v hlavě (23 %), nespavost (18 %), trávicí obtíže (8 %), závratě a hypertenze (5 % pacientů). Zvýšila se tělesná hmotnost (průměrně o 2,8kg za 6 týdnů). Biologická dostupnost mirtazapinu je přibližně 50 %. Vrchol plazmatické koncentrace je dosažen během 2 hodin. Poločas eliminace se pohybuje mezi 20-40 hodinami. Mirtazapin má lineární farmakokinetiku. Je z 85 % vázán na proteiny plazmy.¹⁴

2.2.14 Blokátoři serotoninových 5-HT_{2A}-receptorů a zároveň inhibitory reuptake serotoninu

Do této skupiny (double serotonin antidepressants, DSA, SARI) řadíme nefazodon a trazodon. Tyto látky mají selektivní a jedinečné účinky na serotoninový systém. Blokují reuptake serotoninu a zároveň působí jako antagonisté 5-HT_{2A}-receptorů. Indikací je deprese s úzkostí, agitací, poruchami spánku, nespavostí. Nežádoucí účinky zahrnují ospalost, závratě, posturální hypotenzi, gastrointestinální příznaky sucha v ústech, rozmazané vidění. Kombinace nefazodonu s jinými proserotonergními působky by mohla vést k rozvoji serotoninového syndromu. Nefazodon vykazuje jistou míru hepatotoxicity, kterou pomohlo upřesnit teprve sledování bezpečnosti v klinické praxi. Nefazodon se proto v evropských zemích stáhl z trhu.⁶⁸

Trazodon je dobře absorbován, vylučovací poločas se pohybuje v rozmezí 9,1–10,8 hodin. Metabolizován je v játrech enzymatickým systémem CYP 450 a významně klinicky ho neinhibuje (z toho vyplývá malý potenciál pro vznik lékových interakcí).¹¹

2.2.15 Inhibitory reuptake serotoninu a noradrenalinu

Skupina antidepressiv charakterizovaná selektivní inhibicí zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors, SNRI) je v současné době reprezentována třemi látkami: venlafaxinem, milnacipranem a duloxetinem. Tyto látky blokují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu ze synaptické štěrbin v různém vzájemném poměru. Milnacipran je z uvedených tří látek nejvyváženější, blokuje zpětné vychytávání obou látek se srovnatelnou afinitou, ale v porovnání s venlafaxinem a duloxetinem je jím vyvolaná inhibice zpětného vychytávání obou neurotransmiterů slabší. Duloxetin se vyznačuje 3,5krát vyšší inhibiční aktivitou vůči reuptake serotoninu než noradrenalinu, zatímco venlafaxin je charakterizován 7násobně vyšší inhibicí reuptake serotoninu oproti noradrenalinu.^{23, 46}

Všechna tři antidepresiva jsou účinná v léčbě depresivních poruch. SNRI jsou v porovnání s SSRI účinnější v ovlivnění chronické bolesti, a to i takové, která je nezávislá na depresi.

Snášlivost jednotlivých SNRI je rozdílná. U venlafaxinu jsou v porovnání s milnacipranem a duloxetinem výraznější serotonergní nežádoucí účinky (nauzea, sexuální dysfunkce, problémy při náhlém vysazení) a riziko vyššího krevního tlaku.⁶³

Milnacipran lze považovat za AD s mírně aktivujícím účinkem. Má relativně krátký poločas, proto je potřeba jej podávat ve dvou denních dávkách. Je minimálně metabolizován játry, neinhibuje enzymatický systém P450. S výhodou je podáván u nemocných inhibovaných, hypersomnických, u nemocných s tělesnými nemocemi s výjimkou hypertoniků a pacientů užívajících digoxin (nesmí se kombinovat – není známa příčina interakce). Současné podávání milnacipranu a IMAO je kontraindikováno, může vést ke vzniku ortostatického kolapsu.³¹

Duloxetin se z více než 90 % váže na bílkoviny krevní plazmy a je extenzivně metabolizován v játrech za vzniku biologicky inaktivních metabolitů, z nichž se 70 % vylučuje močí a 20 % stolicí. Duloxetin je inhibitorem a zároveň substrátem izoenzymu P450 2D6 a 1A2; mohutností inhibice izoenzymu CYP 2D6 se řadí do postavení mezi paroxetin a fluoxetin. Inhibitory a induktory P450 2D6 a 1A2 mohou měnit jeho sérové koncentrace. Kouření snižuje sérové koncentrace duloxetinu zvýšením aktivity P450 1A2.⁵⁸

2.3 VENLAFAXIN

2.3.1 Mechanismus účinku

Venlafaxin i jeho účinný metabolit O-demethylvenlafaxin jsou silnými inhibitory zpětného vychytávání serotoninu ze synaptické štěrbin, poněkud méně inhibují zpětné vychytávání noradrenalinu a jen slabě, a to až po podání vyšších dávek, též dopaminu. Jejich vliv na zpětné vychytávání dopaminu se pravděpodobně v klinickém působení neuplatňuje.⁴⁶ Venlafaxin ani O-demethylvenlafaxin (ODV) nepůsobí na muskarinových, histaminových, dopaminových, serotoninových, benzodiazepinových ani opioidních receptorech, ani na adrenergických receptorech α či β nebo NMDA-receptorech. Neinhibují monoaminoxidázu. Venlafaxin snižuje citlivost adenylycyklázy spřažené s adrenergickými β -receptory nejen po dlouhodobém podávání (podobně jako některá další antidepresiva), ale již po podávání jednorázovém.^{16, 46}

2.3.2 Indikace

Jednoznačně akceptovanými indikacemi venlafaxinu v současné době jsou terapie deprese, včetně deprese doprovázené úzkostí a prevence jejího relapsu nebo recidivy; terapie generalizované úzkostné poruchy (generalized anxiety disorder - GAD) a terapie sociální fobie.^{10, 46} Nedávné výzkumy naznačují, že patofyziologie GAD je komplexnější než jen dysfunkce metabolismu γ -aminomáselné kyseliny (γ -aminobutyric acid – GABA) a léčiva s účinkem na mnohočetné receptorové systémy by mohly být efektivnější léčebnou variantou. Ačkoli neurobiologické mechanismy GAD jsou stále nejasné, pacienti s GAD vykazují dysregulaci neurotransmiterových systémů GABA, serotoninu a noradrenalinu.²³ SE a NA hrají roli v modulaci bolesti. Jejich analgetický efekt je zprostředkován sestupnými míšními dráhami.¹⁰ Neuropatická bolest jako diabetická neuropatie a postherpetická neuralgie více odpovídá na léčbu TCA než na léčbu opioidy nebo nesteroidními protizánětlivými léčivy, protože je to non-nociceptivní bolest. Bylo zjištěno, že SSRI jsou méně účinná než TCA v léčbě neuropatické bolesti.²³ Zvládnutí bolesti zřejmě vyžaduje ovlivnění obou systémů. Takto lze vysvětlit účinnost venlafaxinu u algických syndromů.¹⁰ Venlafaxin zvyšuje práh pro toleranci bolesti v experimentálních testech bolestivých stimulů, které mohou naznačovat potenciální analgetický účinek a zřejmě tak bude mít význam jako alternativa TCA díky podobnému mechanismu účinku a současně výhodnějšímu profilu snášenlivosti a bezpečnosti.²³

2.3.3 Kontraindikace

Méně vhodní pro léčbu venlafaxinem jsou pacienti se zvýšenou senzitivitou k serotoninergním preparátům. Opatrnosti je třeba u pacientů s hypertenzí, u těch, kteří užívají nebo zneužívají psychostimulancia a jejich deriváty (např. anorektika). Relativní kontraindikací je i léčba sympatomimetiky.³¹

2.3.4 Nežádoucí účinky

K nejčastějším nežádoucím účinkům (frekvence výskytu u více než 10 % pacientů) pozorovaným v klinických studiích patřily nauzea, sucho v ústech, závratě, ospalost nebo naopak nespavost, poruchy sexuálních funkcí, zvýšené pocení.

Mezi méně časté nežádoucí účinky (frekvence výskytu u 1-10 % pacientů) se řadí nechutenství, zvracení, flatulence, zácpa, nebo naopak průjem, snížení tělesné hmotnosti, nervozita, agitovanost, hypertenze, astenie, třes, parestezie, poruchy sexuálních funkcí (snížení libida, u mužů impotence, u žen anorgasmie) a poruchy vidění (včetně poruch akomodace a zastřené vidění).⁴⁶ Vyšší dávky venlafaxinu jsou spojeny se vzestupem diastolického krevního tlaku (incidence 2,2 % při dávkách do 200 mg; 5,1 % při dávkách vyšších).¹⁰

K vzácným nežádoucím účinkům (frekvence výskytu u 0,1 – 1 % pacientů) venlafaxinu patří mánie nebo hypománie (výskyt může být vyšší u pacientů s těmito stavy v anamnéze), epileptické paroxysmy, svědění či vyrážka a poruchy močení (časté nucení na moč, retence moči, inkontinence moči).

Velmi vzácným nežádoucím účinkem (frekvence výskytu u méně než 0,1 % pacientů) venlafaxinu je serotoninový syndrom, který se může rozvinout nejen při nevhodné kombinaci s jinými léčivými seotonergním účinkem, ale i při monoterapii venlafaxinem.

Předávkování venlafaxinem může vést ke kardiovaskulárním nežádoucím účinkům (prodloužení intervalu QT, sinusová tachykardie), jejichž závažnost je však výrazně nižší než u TCA, a dále k zintenzivnění některých nežádoucích účinků venlafaxinu, především agitovanosti, ospalosti, třesu či parestezií.⁴⁶

2.3.5 Lékové interakce

Switching pacientů z SSRI na venlafaxin je všeobecně preferován před augmentací SSRI venlafaxinem kvůli riziku nežádoucích účinků. Protože venlafaxin je metabolizován cytochromem P4502D6 a většina SSRI jsou silnými inhibitory tohoto isoenzymu, byly popsány případy serotoninového syndromu, charakterizovaného zvýšením krevního tlaku

a anticholinergními účinky.²³ Venlafaxin má jen slabý inhibiční vliv na CYP2D6, který není za standardních podmínek klinicky relevantní.¹⁰

2.3.6 Farmakokinetika

Po perorálním podání se vstřebává přibližně 92 % dávky venlafaxinu, jeho absolutní biologická dostupnost se pohybuje kolem 12,6 % po podání venlafaxinu ve standardních lékových formách a kolem 45 % po podání venlafaxinu v retardovaných lékových formách. Potrava nemá vliv na biologickou dostupnost venlafaxinu. V dávkovém rozmezí 75-450 mg je výše plazmatických hladin lineárně závislá na dávce.⁴⁶ Distribuční objem venlafaxinu je 2-23 l/kg, ODV 9-13 l/kg.¹⁰ Vrcholu plazmatické koncentrace je dosaženo za 2 hodiny po požití venlafaxinu a za 3 hodiny u ODV v lékové formě s okamžitým (bezprostředním) uvolňováním (immediately release, IR). Léková forma s řízeným uvolňováním (extended release, XR) je absorbována pomaleji než IR a maxima plazmatické koncentrace se dosahuje až za 5,5 hodin pro venlafaxin a za 9 hodin pro ODV. Stabilní plazmatické koncentrace je dosaženo během 3-4 dnů.⁴¹

Venlafaxin se jen slabě váže na plazmatické bílkoviny (z 25-30 %). Biotransformuje probíhá v játrech izoenzymem CYP2D6 za vzniku farmakologicky přibližně stejně účinného O-demethylvenlafaxinu (ODV) a na izoenzymu CYP3A4 N-demethylací za vzniku méně účinného N-demethylvenlafaxinu (NDV), oba tyto metabolity jsou dále biotransformovány. Eliminace probíhá prakticky úplně močí, stolicí jsou vyloučena méně než 2 % venlafaxinu. Renální clearance venlafaxinu je 0,074-0,079 l/hod/kg. Celková clearance 0,6 – 1,2 l/hod/kg. Biologický poločas eliminace venlafaxinu je 3-7 hod., ODV 9-13 hod.⁴⁶ Eliminační poločas venlafaxinu XR je přibližně 11 hodin.⁴⁸

Nebylo pozorováno ovlivnění farmakokinetických vlastností venlafaxinu věkem či pohlavím.

U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nebo ledvin by měla být dávka venlafaxinu snížena nejméně o 50 % a titrace musí být prováděna velmi pomalu.^{41, 46}

2.3.7 Nové lékové formy

Snaha zvýšit snášenlivost a komplianci při dlouhodobé léčbě vedla k produkci nových forem antidepresiv. Potenciální výhody spočívají v prolongaci trvání účinku u preparátů s kratším vylučovacím poločasem a menší fluktuaci plazmatických hladin. Venlafaxin je dostupný v lékové formě s pozvolným (řízeným) uvolňováním (sustained/controlled/extended release; SR, CR, XR).¹⁰ Eliminační poločas venlafaxinu XR je přibližně 11 hodin. Tato farmakokinetická charakteristika poskytuje podklad pro podání venlafaxinu XR jednou

denně.⁴⁸ Studie srovnávající účinnost a snášenlivost venlafaxinu XR s venlafaxinem IR zjistila, že venlafaxin XR je lépe snášený než venlafaxin IR.⁹

2.3.8 Dávkování

Počáteční dávka je 37,5-75 mg denně. Pokud je třeba dalšího zvýšení účinku, je výhodné zvýšit dávku na dvojnásobek. Dávka nižší než 150 mg denně má převážně serotonergní účinek. Maximální dávka je 375 mg denně.¹⁰ Výsledky studií s fixovaným dávkováním ukázaly, že venlafaxin vykazuje účinnost závislou na dávce^{29, 49} a pacienti, kteří nereagují na nižší dávkování, mohou mít prospěch při vyšších dávkách.^{8, 36}

2.3.9 Účinnost venlafaxinu u deprese

Antidepresivní účinek venlafaxinu byl prokázán v celé řadě randomizovaných a placebem kontrolovaných studií.^{9, 22, 29, 37, 49, 60} Navíc byla účinnost potvrzena i ve studiích s pacienty, kde byla deprese komplikována úzkostnými příznaky.^{15, 29, 53} Ve studiích s použitím komparátoru se venlafaxin ukázal nejméně stejně účinný jako tricyklická antidepresiva imipramin,^{4, 32, 52} clomipramin⁵¹ a amitriptylin²⁰. Při porovnání s antidepresivy 3. generace se ukázal jako srovnatelný nebo účinnější než fluoxetin,^{8, 15, 16, 48, 53, 64} sertralin³⁶ a paroxetin.³⁹ Malá skupina pacientů zařazených do studie prováděné během hospitalizace favorizovala mirtazapin na začátku léčby, avšak celkové výsledky terapie byly srovnatelné.²¹

Některé studie uvádějí, že v dávce 75 mg/den je venlafaxin srovnatelně účinný s antidepresivy typu SSRI, proti SSRI má však rychlejší nástup účinku.³¹

2.4 ŠKÁLY POUŽÍVANÉ K HODNOCENÍ TÍŽE DEPRESE

Ve studiích účinnosti antidepresiv jsou výsledky měřeny pomocí standardizovaných protokolů, z nichž dva nejpoužívanější jsou Hamiltonova škála pro hodnocení deprese (Hamilton Rating Scale for Depression; HAM-D)²⁴ a Montgomeryho – Äsbergové škála pro hodnocení deprese (Montgomery – Äsberg depression rating scale; MADRS). Nejširšího uplatnění se v posledních třiceti letech dočkala HAM-D, nicméně v posledním desetiletí se ve zvýšené míře začala používat MADRS.⁶⁷ Kromě těchto dvou škál se v psychiatrii používá též Škála celkového klinického dojmu - CGI (Clinical global impression scale), která má dvě podskupiny: Celkový klinický dojem zlepšení - CGI-I (improvement) a Celkový klinický dojem závažnosti. CGI-S (severity). Všechny tyto škály jsou validované a obecně používané v klinických podmínkách k hodnocení účinnosti antidepresivní léčby. Škála HAM-D pokrývá větší spektrum depresivních příznaků, oproti tomu škály MADRS a CGI jsou považovány za senzitivnější ke změně klinického stavu.³

Škála HAM-D byla navržena k hodnocení již diagnostikovaných pacientů, kteří trpí poruchou nálady depresivního typu. Je určena ke kvantifikaci výsledků rozhovoru a její význam je určen především dovedností tazajícího objasnit důležitou informaci.²⁴ Hamiltonova škála existuje ve dvou verzích: 17- položková (HAM-D₁₇) zahrnuje položky „depresivní nálada, pocit viny, suicidální myšlenky, nespavost po ulehnutí, noční probouzení, probouzení nad ránem, práce a zábava, psychomotorická retardace, agitovanost, úzkost psychická, úzkost somatická, somatické symptomy gastrointestinální, somatické symptomy celkové, sexuální dysfunkce, hypochondrie, ztráta náhledu, úbytek na váze“; a 21-položková (HAM-D₂₁) obsahuje navíc 4 přídatné položky „diurnální kolísání, depresionalizace, paranoidní symptomy a obsesivní symptomy“.

Definice léčebné odpovědi a remise na škálách HAM-D, MADRS a CGI

K popisu léčebného výsledku u studií účinnosti AD je běžné definovat léčebnou *odpověď* jako 50% nebo větší pokles skóre na škále HAM-D nebo MADRS a léčebnou *remisi* jako skóre pod předem stanovenou hranicí počtu bodů v hodnotící škále. K definici remise na škále HAM-D bylo během let používáno mnoho různých hraničních skóre, nicméně se objevil konsensus k definici remise na škále HAM-D jako skóre 7 bodů nebo méně. K definici remise na škále MADRS nebyla učiněna žádná podobná dohoda. Montgomery navrhl, aby hranice 11 bodů dosažených na škále MADRS odpovídala hranici 7 bodů na škále HAM-D; vědci přesto užívají k definici remise na škále MADRS hranice pohybující se od 6 do 12 bodů; tedy až dvojnásobně se lišící. Nedostatek konvence v definování remise na škále MADRS ztěžuje

slučování a srovnávání výsledků z různých studií.⁶⁷ Pro škálu CGI-I je odpověď na léčbu definována jako skóre 1 (velmi zlepšen) nebo 2 (zlepšen). Stanovení odpovědi pomocí škály CGI lépe reflektuje běžnou klinickou praxi.³²

I ve studiích zahrnutých do této analýzy nebylo definování *remise* konzistentní. Thase et al.⁶⁰ a De Nayer et al.¹⁵ definovali ve svých studiích remisi jako konečné celkové skóre na škále HAM-D₂₁ ≤ 8. Silvestrone et al.⁵³ považovali za remisi shodně konečné celkové skóre ≤ 8, ale na škále HAM-D₁₇ (a mezi pacienty odpovídajícími na léčbu). Rudolph et Feiger⁴⁸ naproti tomu za remisi považovali skóre na škále HAM-D₂₁ ≤ 7. Mehtonen et al.³⁶ ve studii zahrnující ambulantní pacienty definovali remisi méně přísně – jako skóre na škále HAM-D₂₁ < 10. Stejným způsobem jako Mehtonen et al.³⁶ definovali remisi Poirier et Boyer³⁹. Tito autoři navíc odlišně pojali definici odpovědi, tj. jako pokles skóre HAM-D při závěrečném hodnocení o více než 50 % ve srovnání s počátečními hodnotami a zároveň skóre 1 nebo 2 na škále CGI-I. Pacienti ve studii Guelfiho et al.²¹ dosáhli remise při součtu celkového skóre ≤ 7 na škále HAM-D₁₇, resp. skóre ≤ 12 na škále MADRS. Guelfi et al.²² označuje skóre na škále HAM-D₂₁ ≤ 7 jako kompletní (úplnou) odpověď na léčbu.

Další pojmy, používané ve studiích při hodnocení úspěchu léčebné intervence, jsou *celková (úplná, plná) odpověď na léčbu a trvalá odpověď*. Jejich definice jsou opět u různých studií různé. De Nayer et al.¹⁵ a Mehtonen et al.³⁶ považovali za úplné (plné) respondéry pacienty, kteří odpovídali na léčbu dle HAM-D nebo MADRS a navíc (zároveň) jejich skóre na škále CGI-I bylo 1 nebo 2; trvalá odpověď pak byla v jejich studii definována jako odpověď přítomná při posledním hodnocení, která trvala alespoň 2 týdny. Benkert et al.⁴ definovali trvalou odpověď jako klinickou odpověď, která byla prokázána do druhého týdne léčby, přetrvávala do konce studie a zahrnovala alespoň 39 dnů dvojité slepé periody. Dierick et al.¹⁶, Samuelian et Hackett⁵¹ a Mehtonen et al.³⁶ hodnotili trvalou odpověď jako klinickou odpověď, která po stanovení lékařem, přetrvávala do konce studie, s celkovým minimálním trváním 2 týdnů. Cunningham⁹ jako trvalou odpověď stanovil zlepšení, které jednou zaznamenáno, přetrvávalo do konce studie.

Odvození skóre na škále MADRS ze skóre HAM-D

Zimmerman a kol.⁶⁷ se pokusili určit hranici MADRS těsně korespondující definici remise na škále HAM-D pomocí analýzy ROC (Receiver Operating Curve) a odvodili následující rovnici: $MADRS = 1,36 \times HAM-D + 0,33$. Na základě této rovnice skóre 10 na škále MADRS by mělo korespondovat skóre 7 na škále HAM-D.

2.5 ÚČINNOST A BEZPEČNOST VENLAFAXINU V LÉČBĚ DEPRESE – VYBRANÉ KLINICKÉ STUDIE

2.5.1 Placebem kontrolované studie

2.5.1.1 Mendels et al., 1993

Účinnost a bezpečnost venlafaxinu podávaného dvakrát denně ve studii závislosti účinku na dávce³⁷

Charakteristika studie

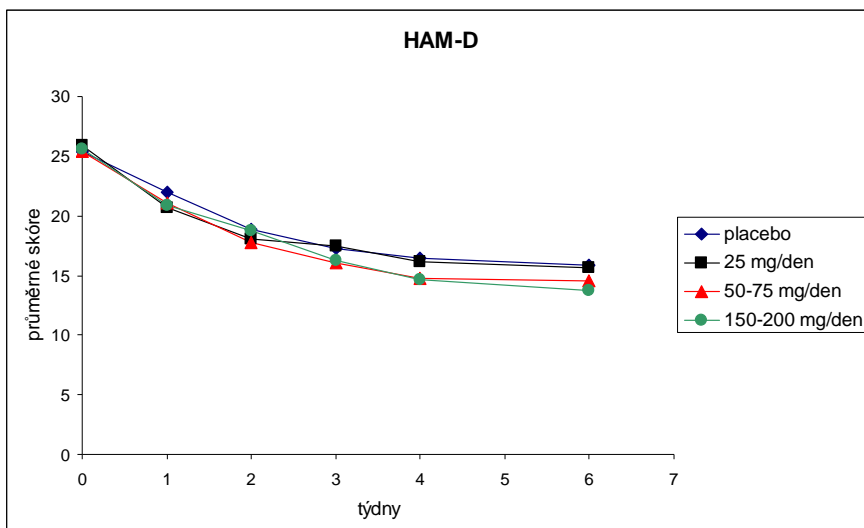
Tato multicentrická dvojitě slepá studie proběhla na 12 místech. Zúčastnilo se jí 312 ambulantních pacientů ve věku 18-65 lety, kteří dosáhli kritérií pro velkou depresi dle DSM-III-R a na škále HAM-D₂₁ dosáhli minimálně 20 bodů. Potenciální účastníci studie byli podrobeni čtyř- až desetidenní zaslepené vymývací placebové periodě. Pacienti, jejichž skóre HAM-D bylo stále vyšší než 20 a nekleslo o více než 20% oproti hladinám naměřeným před započítáním studie, byli náhodně rozděleni k užívání placebo nebo venlafaxinu dvakrát denně (v dávce 12,5 mg; 25-37,5 mg; nebo 75-100 mg) po dobu šesti týdnů za podmínek dvojitěho zaslepení. Účinnost byla hodnocena stanovením průměrné hodnoty skóre na škále HAM-D, MADRS a CGI.

Všech 312 pacientů absolvovalo placebovou vymývací periodu a byli randomizováni do skupin. Deset pacientů nebylo kvalifikováno do souboru „intent-to-treat.“ 31 % pacientů placebové skupiny nedokončilo šestitýdenní terapii v porovnání s 22-25 % pacientů venlafaxinové skupiny. Přerušeni studie z důvodu nedostatečné účinnosti byla signifikantně častější v nízkodávkové skupině než v dalších dvou léčebných skupinách (11 % vs. 3 % vs. 3 %; placebo: 4 %). Z důvodu nežádoucích příhod během studie přerušilo léčbu 7 % pacientů užívajících placebo, 6 % pacientů užívajících venlafaxin v dávce 25 mg/den, 9 % užívajících venlafaxin v dávce 50-75 mg/den a 10 % užívajících venlafaxin v dávce 150-200 mg/den.

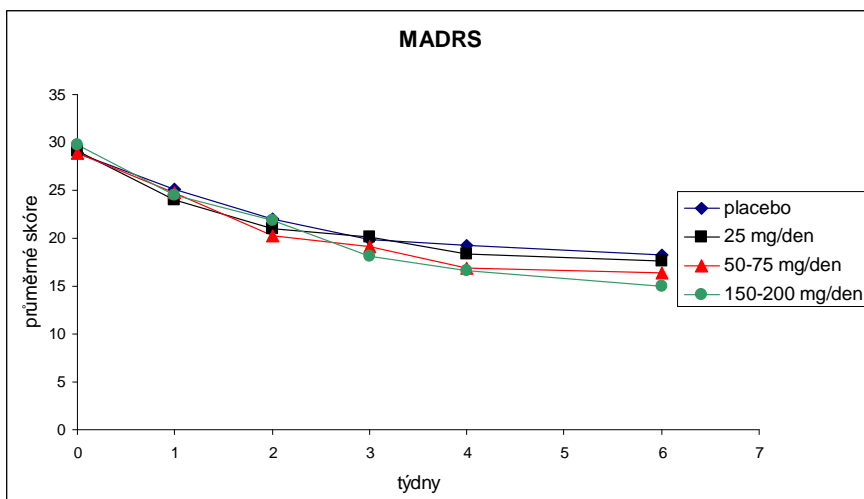
Výsledky

Celkové skóre na škále HAM-D₂₁ i MADRS klesla v čase ve všech léčebných skupinách. V šestém týdnu skóre pozorovaných případů, hodnocené analýzou OC, jak v nízko- tak ve vysokodávkové léčebné skupině byla signifikantně nižší než ve skupině placebo. Co se týče konečného zhodnocení analýzou LOCF, celkové skóre HAM-D pro placebovou skupinu bylo 15,9 a v pořadí pro nízko- středně- a vysokodávkové skupiny venlafaxinu činilo 15,6; 14,5 a 13,7 (obr. 1). Odpovídající celkové skóre na škále MADRS bylo pro placebo 18,3 a pro venlafaxinové skupiny: 17,7; 16,3 a 15,0 (obr. 2). Podíl pacientů

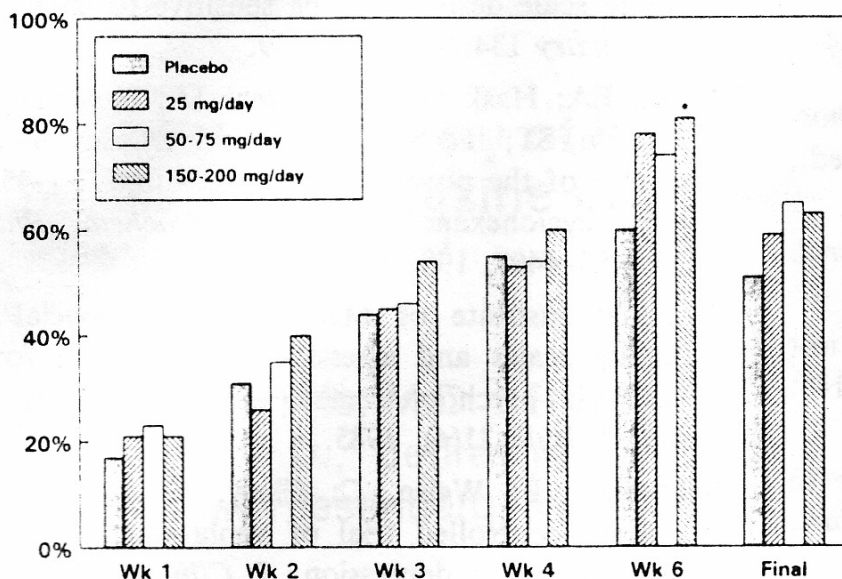
odpovídajících na léčbu byl ve skupině venlafaxinu s dávkou 150-200 mg/den vždy vyšší než ve skupině placebo. V 6. týdnu byl rozdíl mezi těmito skupinami signifikantní (viz obr. 3). Účinek byl závislý na dávce v rozsahu 25-100 mg podávaných dvakrát denně. Podíl pacientů, kteří přerušili studii kvůli nežádoucím účinkům byl relativně nízký: pohyboval se od 8 do 13 % u venlafaxinu ve srovnání s 9 % u placebo.



Obr. 1 Průměrné hodnoty skóre v čase pro škálu HAM-D, analýza ITT pacientů/LOCF. * $p \leq 0,05$ vs. placebo; # $p \leq 0,05$ vs. stření dávka



Obr. 2 Průměrné hodnoty skóre v čase pro škálu MADRS, analýza ITT pacientů/LOCF. * $p \leq 0,05$ vs. placebo; # $p \leq 0,05$ vs. stření dávka



Obr. 3 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály CGI-I. ITT pacienti, analýza OC. * $p \leq 0,05$. 6 týden léčby je rozdíl mezi skupinami signifikantní.

Nežádoucími jevy, které se vyskytly nejčastěji ve skupině venlafaxinu, nikoli však ve srovnatelném procentu ve skupině placebo, byly sucho v ústech a nauzea. Zdá se, že četnost výskytu sucha v ústech, somnolence a pocení byla dávkově závislá. Na druhou stranu četnost výskytu nevolnosti se nelišila významně u různých dávek venlafaxinu. Z méně častých nežádoucích účinků prokázala dávkovou závislost pouze sexuální dysfunkce.

2.5.1.2 Guelfi et al., 1995

Účinnost venlafaxinu u pacientů hospitalizovaných pro velkou depresi a melancholii²²

Charakteristika studie

Tato randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie paralelních skupin probíhala na 6 výzkumných centrech ve Francii a měla za cíl porovnat antidepresivní účinnost a bezpečnost venlafaxinu s placebem při krátkodobé léčbě u hospitalizovaných pacientů s velkou depresí a melancholií.

Zařazeno bylo 93 hospitalizovaných pacientů s minimem 25 bodů na škále MADRS před započítáním studie. Tito účastníci studie byli léčeni po dobu 4 týdnů (28 dní) buď venlafaxinem nebo placebem. Dávkování činilo průměrně 350 mg/den během 2. a 4. týdne. V této studii užívalo 47 náhodně vybraných pacientů placebo a 46 venlafaxin. 55 pacientů dokončilo studii. Všech 93 pacientů bylo zhodnoceno analýzou „intent-to-treat“. Proto byla data všech 93 pacientů zahrnuta do analýzy jak účinnosti, tak bezpečnosti. Účinnost byla

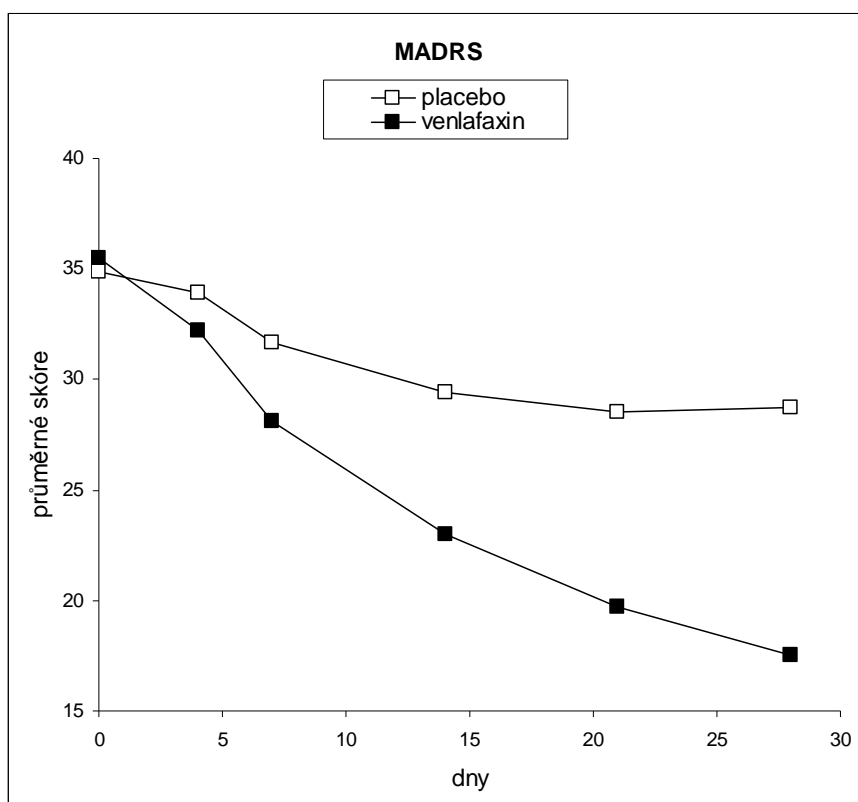
hodnocena pomocí škály MADRS, škály HAM-D₂₁ a škály CGI. Průměrné hodnoty celkového skóre na škále MADRS a HAM-D před započítím studie byly 35 a 28.

Po čtyřdenní slepé vymývací periodě, při které se podávalo placebo, byli pacienti náhodně vybráni pro léčbu venlafaxinem nebo placebem po dobu 28 dní. Průměrná denní dávka 4. den studie byla 169 mg (150-225 mg) a v 7. dni studie 213 mg (150 – 300 mg). Od 8. dne až do konce studie zůstala dávka venlafaxinu na konstantní hladině v rozsahu 150-375 mg/den.

Jako primární proměnné účinnosti byly zvoleny konečné hodnoty skóre na škálách MADRS, HAM-D a CGI. Sekundární proměnné zahrnovaly analýzu faktorů škály HAM-D.

Výsledky

Venlafaxin poskytl signifikantně větší zlepšení než placebo na škále MADRS po 4 dnech a na škále HAM-D po 1 týdnu podávání. Signifikantní rozdíly mezi skupinami ve prospěch venlafaxinu na škále CGI-I se objevily po 1 týdnu terapie a na škále CGI-S po 2 týdnech. Celkové skóre na škále MADRS jako funkce času je na obr. 4.



Obr. 4 Celkové skóre na škále MADRS jako funkce času

Podíl odpovědí na léčbu (založený na 50% poklesu na škále MADRS) byl 65 % (30 ze 46 pacientů) pro venlafaxin a 28 % (13 ze 47 pacientů) pro placebo.

Podle celkového skóre na škále MADRS a CGI-I odpovídalo na léčbu po 3. a 4. týdnu signifikantně více pacientů léčených venlafaxinem než placebem. Od prvního týdne dále bylo přibližně dvakrát více respondérů ve skupině venlafaxinu než ve skupině placebo. Podobně tomu bylo i při hodnocení odpovědi na léčbu pomocí škály HAM-D. Nicméně rozdíl byl statisticky významný po 4. týdnu léčby, kdy na léčbu odpovídalo 52 % pacientů léčených venlafaxinem, 13 % pacientů léčených placebem a 26 % pacientů léčených venlafaxinem bylo úplnými respondéry (konečné skóre HAM-D ≤ 7 ; $p = 0,066$); každý z těchto pacientů měl konečné celkové skóre MADRS < 12 . 72 % pacientů léčených placebem a 35 % pacientů léčených venlafaxinem neodpovídalo na léčbu (konečné celkové skóre HAM-D > 16 ; $p < 0,0001$). V každém týdnu studie přerušilo léčbu více pacientů léčených venlafaxinem než placebem.

Signifikantně více pacientů přerušilo léčbu v placebové skupině než ve skupině léčené venlafaxinem před plánovaným ukončením studie (57 % vs. 24 %). Signifikantně více pacientů léčených placebem (40 %, $n=19$) než venlafaxinem (9 %, $n=4$) přerušilo brzy léčbu kvůli nedostatku účinnosti. Žádné významné rozdíly mezi oběma skupinami v počtu pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodů nežádoucích účinků, nebyly zaznamenány (6 vs. 9 %). Nauzea a pocení byly nejčastější nežádoucí účinky vyskytující se významně více u venlafaxinové skupiny.

Nežádoucí jevy spojené s léčbou se vyskytly nejméně u 5 % pacientů léčených venlafaxinem a byly alespoň dvakrát častější než ve skupině placebo. Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea a pocení s výskytem 17 % a 15% ve skupinách venlafaxinu ve srovnání s 2 % pacientů ve skupině placebo. Tyto rozdíly byly statisticky významné. Ve skupině venlafaxinu byly zaznamenány dva případy závažných nežádoucích účinků. U jednoho pacienta se vyskytla vyrážka s lézemi mukózy, ztrátou vlasů a deformací nehtů, s elevací jaterních enzymů, edémem, pruritem a pocením. Ze čtyř dalších případů kožní vyrážky, byly tři případy mírné a jeden těžký s edémem. Druhý závažný případ se týká pacienta, kterého během léčby postihl epileptický záchvat typu grand mal. Pět pacientů užívajících placebo a 10 užívajících venlafaxin mělo zvýšené hladiny cholesterolu o více než 1,29 mmol/l. Zvýšení krevního tlaku nastalo u 3 pacientů ve skupině venlafaxinu a u 2 pacientů z placebové skupiny, z nich byl jeden pacient ze skupiny venlafaxinu před vstupem do studie normotenzní. U dvou pacientů ze skupiny venlafaxinu byla diagnostikována ortostatická hypotenze.

2.5.1.3 Cunningham, 1997

Venlafaxin XR (extended release – s prodlouženým uvolňováním) podávaný jednou denně a venlafaxin IR (immediate release – s okamžitým uvolňováním) u ambulantních pacientů s velkou depresí⁹

Charakteristika studie

Cílem této multicentrické, randomizované, dvojitě-slepé, placebem kontrolované studie bylo porovnat účinnost a bezpečnost jednou denně podávaného venlafaxinu XR s venlafaxinem IR u ambulantních pacientů s diagnózou velké deprese.

Zúčastnili se jí ambulantní pacienti s věkem 18 let nebo starší, kteří dosáhli kritérií DSM-III-R pro velkou depresivní epizodu, měli minimální skóre 20 na HAM-D₂₁, s poklesem ne vyšším než 20 % mezi skríníngem a testováním před započítím studie; a měli symptomy deprese alespoň jeden měsíc před vstupem do studie. Vymývací fáze, během které bylo jednou denně podáváno placebo za podmínek jednoduchého zaslepení, trvala 7±3 dny. Pacienti vyhovující vstupním kritériím byli randomizováni k užívání buď venlafaxinu XR, 75mg jednou denně ráno plus placebo jednou denně večer; venlafaxinu IR, 37,5mg dvakrát denně ráno a večer; nebo placebo, dvakrát denně, po dobu 14 dní. Po 14 dnech mohlo být dávkování venlafaxinu XR nebo IR upraveno v rozsahu 75-150 mg/den dle uvážení lékaře.

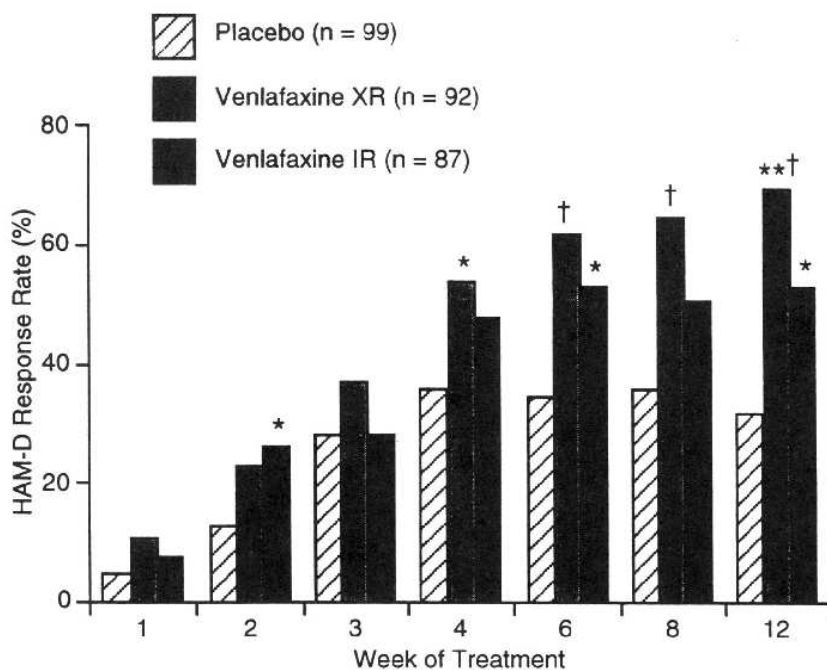
Účinnost byla hodnocena v průběhu dvojitě slepé léčby pomocí škály HAM-D₂₁, škály MADRS a CGI. Základní proměnné účinnosti byly konečné skóre na škále HAM-D₂₁, položka „depresivní nálada“ na škále HAM-D a celkové skóre na škálách MADRS a CGI.

Výsledky

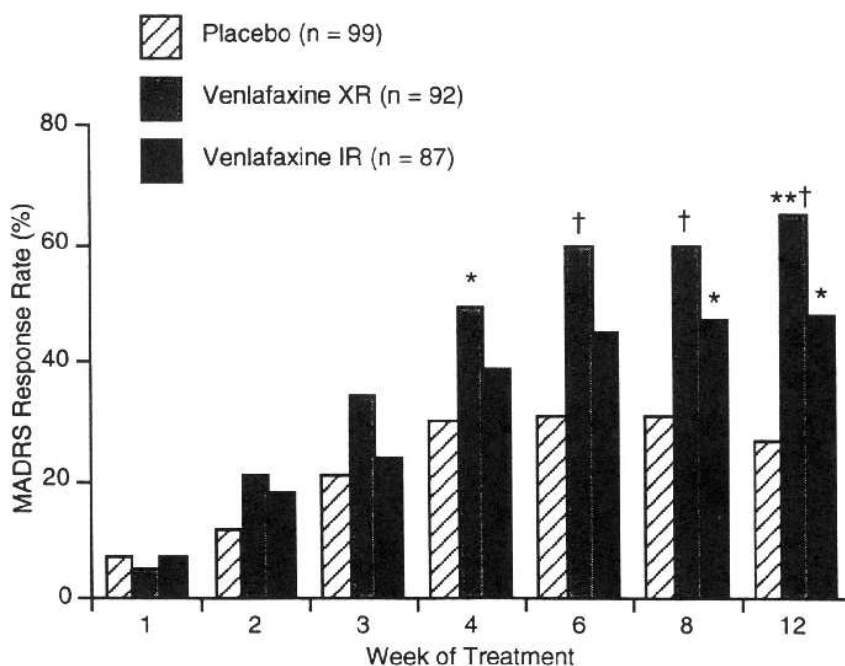
293 pacientů bylo náhodně rozděleno a 15 pacientů vyloučeno z analýzy účinnosti. Základní demografické a klinické charakteristiky 278 pacientů zahrnutých do „intent-to-treat“ analýzy potvrdily, že skupiny jsou porovnatelné. Průměrná denní dávka venlafaxinu od 15. dne do 84. dne ve skupině venlafaxinu IR byla 115-125 mg/den, ve skupině venlafaxinu XR 124-140 mg/den.

Venlafaxin XR byl účinnější než placebo ($p < 0,05$) druhý týden léčby a od 4. do 12. týdne dle celkového skóre na škále HAM-D, od 2. týdne v položce „depresivní nálada“ škály HAM-D, od 3. týdne dle celkového skóre na škále MADRS, a od 4. týdne na škále CGI-S. Venlafaxin IR byl účinnější než placebo ($p < 0,05$) ve 2. týdnu a od 4. do 12. týdne dle celkového skóre HAM-D a položky depresivní nálada, na MADRS od 3. do 12. týdne a na CGI-S od 6. do 12. týdne. Venlafaxin XR byl účinnější ($p < 0,05$) než venlafaxin IR 8. týden dle celkového skóre HAM-D a CGI-S a od 12. týdne pro všechny čtyři základní proměnné účinnosti.

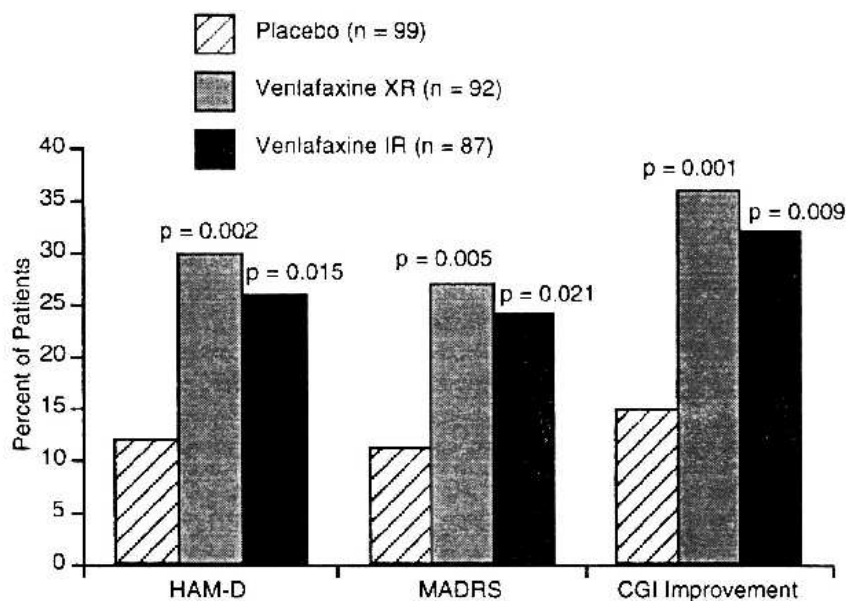
Podíly odpovědí na léčbu dle škály HAM-D a MADRS byly signifikantně vyšší ($p < 0,01$ až $p < 0,001$) u venlafaxinu XR ve srovnání s placebem od 4. do 12. týdne (obr. 5 a obr. 6), na škále CGI-I od 3. do 12. týdne. Podíly odpovědí na léčbu byly vyšší ($p = 0,05$) u venlafaxinu IR ve srovnání s placebem na škále CGI-I od 2. do 12. týdne, na HAM-D ve 2., 6. a 12. týdnů a na škále MADRS v 8. a 12. týdnů. Venlafaxin XR byl účinnější ($p < 0,05$) než venlafaxin IR v podílech odpovědí na léčbu měřených na škálách HAM-D a MADRS ve 12. týdnů. Trvalá odpověď na léčbu dle škály HAM-D, MADRS a CGI-I byla signifikantně vyšší ($p < 0,05$) u venlafaxinu XR a venlafaxinu IR než u placeba (obr. 7).



Obr. 5 Podíl pacientů léčených placebem, venlafaxinem XR nebo venlafaxinem IR, kteří odpovídali na léčbu dle škály HAM-D. * $p < 0,05$; $p < 0,001$ vs. placebo; ** $p < 0,05$ pro venlafaxin XR vs. venlafaxin IR



Obr. 6 Podíl pacientů léčených placebem, venlafaxinem XR nebo venlafaxinem IR, kteří odpovídali na léčbu dle škály MADRS. * $p < 0,05$; $p < 0,001$ vs. placebo; ** $p < 0,05$ pro venlafaxin XR vs. venlafaxin IR



Obr. 7 Podíl trvalých odpovědí dle škály HAM-D, MADRS a CGI-I u pacientů léčených placebem, venlafaxinem XR nebo venlafaxinem IR

Celkem 107 (37 %) pacientů ukončilo studii před jejím závěrem. Signifikantně více pacientů přerušilo léčbu venlafaxinem XR (11/97; 11 %) nebo venlafaxinem IR (12/96; 13 %)

kvůli nežádoucím účinkům ($p = 0,015$), zatímco signifikantně více účastníků přerušilo léčbu placebem (12/100) pro neuspokojivou léčebnou odpověď ($p = 0,01$).

Vedlejší účinky byly primárním důvodem předčasného ukončení studie u 2 % pacientů léčených placebem, 11 % pacientů léčených venlafaxinem XR a 13 % pacientů léčených venlafaxinem IR. Nejčastějšími vedlejšími účinky, které vedly k přerušení studie, byly astenie, závrať, nespavost, nevolnost a nervozita. Nejčastěji se objevovala nauzea – u 45 % pacientů léčených venlafaxinem IR, 45 % pacientů léčených venlafaxinem XR a 10 % pacientů, kterým bylo podáváno placebo. Nejvyšší incidence nevolnosti byla během prvního týdne a s časem rychle klesala.

Výsledky této studie ukazují, že venlafaxin XR byl alespoň stejně účinný jako venlafaxin IR, se statistickou převahou ve 12. týdnu hodnocení. Profil snášenlivosti a bezpečnosti venlafaxinu XR byl porovnatelný s profilem venlafaxinu IR.

2.5.1.4 Thase et al., 1997

Účinnost a bezpečnost venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním (XR) podávaného jednou denně u ambulantních pacientů s velkou depresí⁶⁰

Charakteristika studie

Studie představovala randomizované, dvojitě slepé, placebem-kontrolované multicentrické zhodnocení účinnosti a bezpečnosti jednou denně podávaného venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním u ambulantních pacientů s velkou depresí.

Zúčastnili se jí pacienti ve věku 18 let nebo starší, kteří dosáhli kritérií pro velkou depresi dle DSM-IV s trváním nejméně 1 měsíc a měli minimální skóre 20 škále HAM-D₂₁ s ne více než 20% poklesem skóre během skrínungu. Pacienti, kteří odpovídali vstupním kritériím, byli náhodně rozděleni k užívání venlafaxinu XR 75 mg jednou denně ráno nebo placebo. Pokud nebylo dosaženo adekvátní léčebné odpovědi, mohlo být dávkování po 14 dnech zvýšeno na dvě kapsle (tj. 150 mg/den). Další zvýšení na tři kapsle (225 mg/den) bylo možno provést po 28. dni studie.

Účinnost byla hodnocena pomocí škály HAM-D₂₁, MADRS a CGI. Jako základní proměnné účinnosti byly vybrány škála HAM-D₂₁, položka depresivní nálada na škále HAM-D a celkové skóre na škálách MADRS a CGI. Pacienti, kteří opustili studii před jejím ukončením, byli zhodnoceni do tří dnů od poslední plné dávky medikace.

Výsledky

197 pacientů bylo náhodně rozděleno k užívání medikace a bylo zahrnuto do analýzy bezpečnosti. Údaje šesti pacientů byly vyloučeny z analýzy účinnosti kvůli chybějícím záznamům hodnocení léčby. Skupiny venlafaxinu XR ($n = 91$) a placebo ($n = 100$) byly

srovnatelné s ohledem na základní demografické a klinické charakteristiky. Průměrná denní dávka venlafaxinu XR od 29. do 56. dne se pohybovala od 172 do 177 mg.

Venlafaxin XR byl signifikantně účinnější ($p < 0,05$) než placebo počínaje 2. týdnem dle škály CGI, 3. týdnem dle položky škály HAM-D „depresivní nálada“ a 4. týdnem dle škály HAM-D a MADRS. Tyto signifikantní rozdíly přetrvávaly až do konce studie. Podíl odpovědí na léčbu dle HAM-D byl 8. týden 49 % pro venlafaxin XR a 34 % pro placebo ($p < 0,001$). Podobně dle MADRS byl podíl odpovědí na léčbu 8. týden 48 % pro venlafaxin XR a 28 % pro placebo ($p = 0,005$). Na škále CGI-I byl podíl odpovědí v 6. týdnu 58 % pro venlafaxin XR a 42 % pro placebo ($p = 0,03$); v 8. týdnu pak 60 % pro venlafaxin XR a 37 % pro placebo ($p = 0,001$). Podíly trvalé odpovědi na léčbu dle celkového skóre HAM-D, celkového skóre MADRS a CGI-I byly rovněž signifikantně vyšší ($p < 0,05$) pro venlafaxin XR než placebo. Remise bylo dosaženo u 19 % ze 100 pacientů užívajících placebo a u 35 % z 91 pacientů léčených venlafaxinem XR.

40 % pacientů léčených placebem a 27 % pacientů léčených venlafaxinem XR ukončilo studii před jejím závěrem. Signifikantně více pacientů z placebové skupiny ukončilo studii kvůli nedostatečné účinnosti (22 % vs. 5 %; $p \leq 0,001$). Ukončení studie z jiných důvodů, včetně vedlejších účinků, bylo srovnatelné v obou skupinách (19 % vs. 22 %).

Vedlejší účinky byly primárním důvodem pro předčasný odchod ze studie u 6 (6 %) pacientů léčených placebem a 10 (11 %) pacientů léčených venlafaxinem. Z těchto vedlejších účinků byly ve skupině venlafaxinu XR nejčastějším důvodem pro odchod ze studie nauzea (4 %) a nespavost (3 %) a v placebové skupině bolest hlavy (3 %) a závrať (3 %). Nejčastějším nežádoucím účinkem ve skupině venlafaxinu XR byly nevolnost (36 %), insomnie (35 %) a somnolence (27 %). Nejčastějším vedlejším účinkem ve skupině placebo byly nauzea (18 %), insomnie (15 %) a somnolence (11 %). Incidence nevolnosti byla vyšší během prvního týdne léčby venlafaxinem XR (26 %), ale poklesla na 14 % ve 2. týdnu a dále byla podobná incidenci nevolnosti ve skupině placebo.

2.5.1.5 Rudolph et al., 1998

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie závislosti odpovědi na dávce venlafaxinu hydrochloridu v léčbě velké deprese⁴⁹

Charakteristika studie

Autoři v této studii zhodnotili účinnost a bezpečnost tří různých dávek venlafaxinu hydrochloridu (75, 225 a 375 mg/den). Studie byla multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná. Cílem bylo srovnat akutní fázi antidepresivní účinnosti a krátkodobou snášenlivost a bezpečnost tří různých dávek venlafaxinu s placebem.

Byli vybráni ambulantní pacienti od 18 do 65 let, kteří splnili kritéria pro velkou depresi dle DSM-III a na škále HAM-D₂₁ dosáhli celkového skóre 20 nebo více (randomizováno 358 pacientů; studii dokončilo 194). Medikace byla podávána třikrát denně po dobu 45 dnů. Pokud bylo potřeba zlepšit pacientovu snášenlivost, bylo možno dávkování jednorázově snížit o 75 mg/den u pacientů užívajících 375 mg/den nebo 225 mg/den.

Základním cílovým měřítkem účinnosti byla škála HAM-D - a to celkové skóre a položka „depresivní nálada“, škála MADRS, a škála CGI.

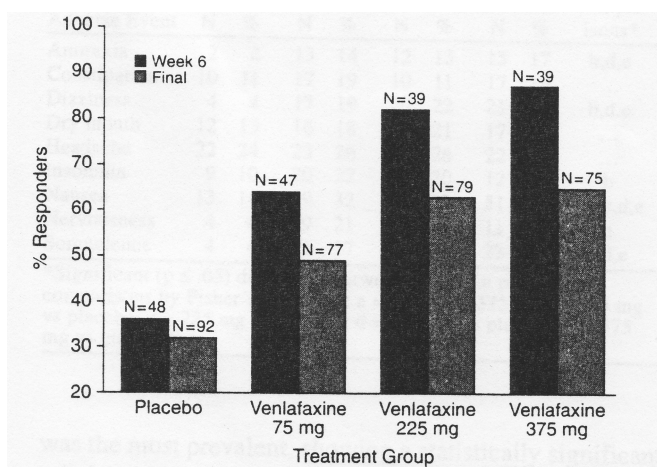
Výsledky

358 pacientů bylo náhodně rozděleno k užívání studované medikace za podmínek dvojitého zaslepení a bylo zahrnuto do analýzy bezpečnosti. Do „intent to treat“ analýzy bylo zahrnuto 323 pacientů. Z celkového počtu 194 pacientů, kteří dokončili studii, užívalo 59 % placebo, 56 % 75 mg venlafaxinu denně, 51 % 225 mg venlafaxinu denně a 51 % 375 mg venlafaxinu denně.

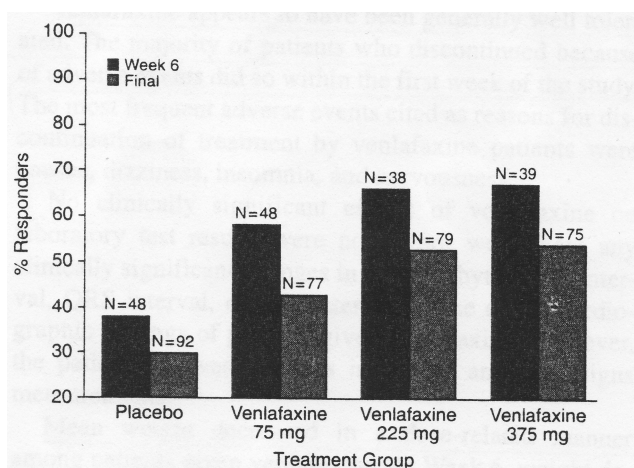
Nejčastějším důvodem pro předčasné ukončení studie byly vedlejší účinky - u 15 pacientů (17 %) ve skupině užívající 75 mg venlafaxinu, 21 (24 %) ve skupině užívající 225 mg a 26 (30 %) ve skupině užívající 375 mg/den; ve skupině placebo to bylo 5 pacientů (5 %). Většina předčasných ukončení studie spojených s vedlejšími účinky se udála během prvních dvou týdnů. Nedostatečná odpověď na léčbu byla nejčastějším důvodem pro přerušení nebo ukončení studie mezi pacienty užívající placebo. Nedostatečná odpověď byla udávána jako důvod u 15 % pacientů placebové skupiny a okolo 5- 7 % u skupin s venlafaxinem.

Pokles celkového skóre na škále HAM-D i skóre položky depresivní nálada na HAM-D, naznačující zlepšení, nastal u všech léčených skupin, ale poklesy byly vyšší ve venlafaxinových skupinách než ve skupině placebo. Pro každou skupinu užívající venlafaxin byly rozdíly mezi ní a placebem statisticky signifikantní v 6.týdnu a při konečném zhodnocení. Poklesy celkového skóre MADRS v 1.týdnu byly 3,1 v placebové skupině a 3,9; 5,0 a 6,6 ve skupinách s postupně se zvyšující dávkou venlafaxinu. Poklesy celkového skóre MADRS v 6. týdnu byly 9,0 pro placebovou skupinu a 14,4; 17,3 a 18,7 pro jednotlivé skupiny, v nichž se podával venlafaxin v dávkách 75mg, 225 mg a 375mg ($p \leq 0,05$). V 6. týdnu skóre na škále CGI-S poklesla o 0,83 v placebové skupině a o 1,30; 1,87 a 1,87 ve skupinách venlafaxinu (postupně pro dávku 75mg, 225mg a 375mg denně). Výraznější zlepšení bylo pozorováno u dávek venlafaxinu 225mg a 375mg denně než u dávky 75mg denně. Rozdíly mezi skupinami s dávkováním 225 a 375 mg denně a skupinou s nižším dávkováním byly statisticky signifikantní ($p = 0,028$ a $p = 0,0031$). Rozdíly mezi dvěma vyššími dávkami a placebem byly také statisticky signifikantní ($p \leq 0,05$).

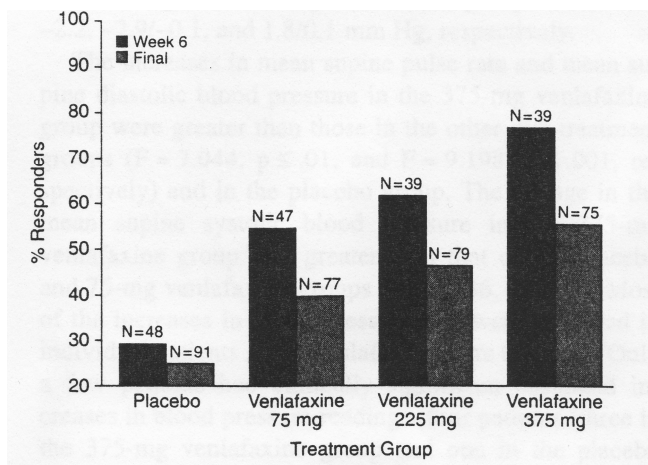
Obr. 8 znázorňuje podíl odpovědí podle škály CGI-I v 6. týdnu a při konečném hodnocení (metodou LOCF). Podíly pacientů odpovídajících na léčbu byly ve všech skupinách venlafaxinu vyšší než ve skupině placebo, jak v 6. týdnu, tak při konečném hodnocení. Podobné výsledky byly získány také, když odpověď byla definována dle škály HAM-D nebo MADRS (obr. 9 a obr. 10). Všeobecně bylo při vyšším dávkování venlafaxinu dosaženo většího zlepšení skóre na škálách tíže deprese. Obr. 11 znázorňuje pozitivní vztah dávka – odpověď, pozorovaný v 6. týdnu terapie, hodnocený pomocí celkového skóre na škále HAM-D.



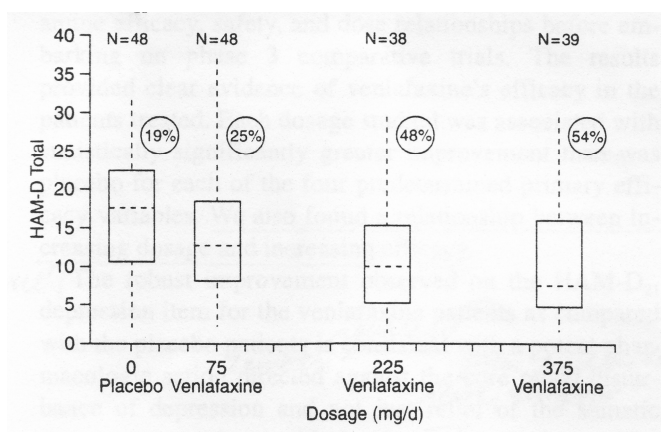
Obr. 8 Podíl odpovědí na léčbu dle škály CGI-I 6. týden léčby a při závěrečném (LOCF) hodnocení (ITT). Podíly respondérů ve skupinách venlafaxinu byly vyšší než ve skupině placebo 6. týden léčby ($p = 0,008$; $p < 0,001$; $p = 0,008$; pro jednotlivé skupiny venlafaxinu) i při závěrečném hodnocení ($p = 0,027$; $p < 0,0001$; ; $p < 0,0001$; pro jednotlivé skupiny venlafaxinu); week 6 – 6.týden; final – závěrečné hodnocení; treatment group – léčebná skupina; % responders – procentuální podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály CGI-I; N – počet pacientů ve skupině



Obr. 9 Podíl odpovědí pacientů zahrnutých do analýzy ITT dle škály HAM-D 6. týden a při závěrečném hodnocení (LOCF). Rozdíly byly signifikantní při srovnání placebo a skupin venlafaxinu s vyšším dávkováním (225 mg a 375 mg) jak 6. týden léčby ($p < 0,05$; resp. $p < 0,05$), tak při závěrečném hodnocení ($p < 0,05$; resp. $p < 0,05$)



Obr. 10 Podíl pacientů (při analýze ITT) odpovídajících na léčbu dle škály MADRS 6. týden léčby a při závěrečném hodnocení. Rozdíly byly signifikantní při srovnání placebo a všech skupin venlafaxinu jak 6. týden léčby ($p < 0,05$; resp. $p < 0,05$; resp. $p < 0,05$), tak při závěrečném hodnocení ($p < 0,05$; resp. $p < 0,05$ resp. $p < 0,05$)



Obr. 11 Pozitivní vztah dávka-odpověď mezi dávkou venlafaxinu a celkovým skóre na škále HAM-D 6. týden léčby. Tak jak se zvyšovala dávka venlafaxinu, medián celkového skóre HAM-D klesal, zatímco podíl pacientů s celkovým skóre ≤ 8 HAM-D₂₁ stoupal. Tečkované čáry znázorňují plný rozsah skóre pacientů; boxy znázorňují prostředních 50 % skóre pacientů; ležaté čáry uvnitř boxů znázorňují medián skóre celé skupiny; zakroužkovaná čísla odpovídají procentům pacientů, kteří dosáhli celkového skóre ≤ 8 na škále HAM-D₂₁

Mezi pacienty léčenými venlafaxinem byly nejčastějšími nežádoucími účinky nauzea, závrať, somnolence a anorexie. Převládala nauzea, u které byla zároveň statisticky signifikantní souvislost mezi incidencí a zvyšováním dávky venlafaxinu. U pacientů užívajících venlafaxin byla většina nevolností mírného nebo středně těžkého charakteru a nejčastěji byla zaznamenána během úvodního týdne terapie. Nebyly zaznamenány žádné klinicky významné účinky venlafaxinu na laboratorní parametry ani žádné klinicky významné změny srdečního rytmu, PR intervalu, QRS intervalu nebo QTc intervalu na EKG záznamech pacientů užívajících venlafaxin. U pacientů užívajících venlafaxin došlo k poklesu hmotnosti

závislém na dávce a ke vzestupu klidové tepové frekvence (o 7,7 tepů za minutu oproti počáteční hodnotě) a diastolického a systolického krevního tlaku (cca o 7 mmHg), zvláště u pacientů užívajících venlafaxin v dávce 375 mg denně.

Výsledky studie naznačují, že dávkový interval 75-225 mg/den poskytuje optimální rovnováhu mezi účinností a snášenlivostí pro většinu ambulantních depresivních pacientů. Nicméně někteří pacienti mohou mít prospěch z vyšších dávek (300-375 mg denně).

2.5.1.6 Khan et al., 1998

Použití venlafaxinu v léčbě velké deprese a velké deprese spojené s úzkostí: studie závislosti dávka-účinek²⁹

Charakteristika studie

Tato 12-týdenní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná, multicentrická studie zhodnotila účinnost a bezpečnost venlafaxinu jako léku první volby pro léčbu velké deprese a velké deprese spojené s úzkostí u 384 dospělých ambulantních pacientů. Zúčastnily se jí pacienti starší 18 let, kteří splnili kritéria pro velkou depresi dle DSM-III, vykazovali symptomy deprese alespoň jeden měsíc před vstupem a jejich skóre na škále HAM-D₂₁ bylo ≥ 20 . Během studie byla povolena souběžná terapie nepsychofarmakologickými látkami, které nemají psychotropní účinky. Např. pacienti užívající antihypertenziva, antiflogistika, analgetika, HRT (hormonální substituční léčba, hormon replacement therapy) nebo vitaminové preparáty, byli také zahrnuti do studie.

Od 8.dne až do konce 12.týdne studie byly podávány fixní dávky venlafaxinu a to 75, 150 nebo 200mg denně v kapslích po 37,5; 75 nebo 100 mg dvakrát denně. Pacienti, kteří svou předepsanou dávku netolerovali, přerušili studii.

Účinnost byla hodnocena pomocí škál HAM-D₂₁, HAM-D položka depresivní nálada, MADRS a CGI.

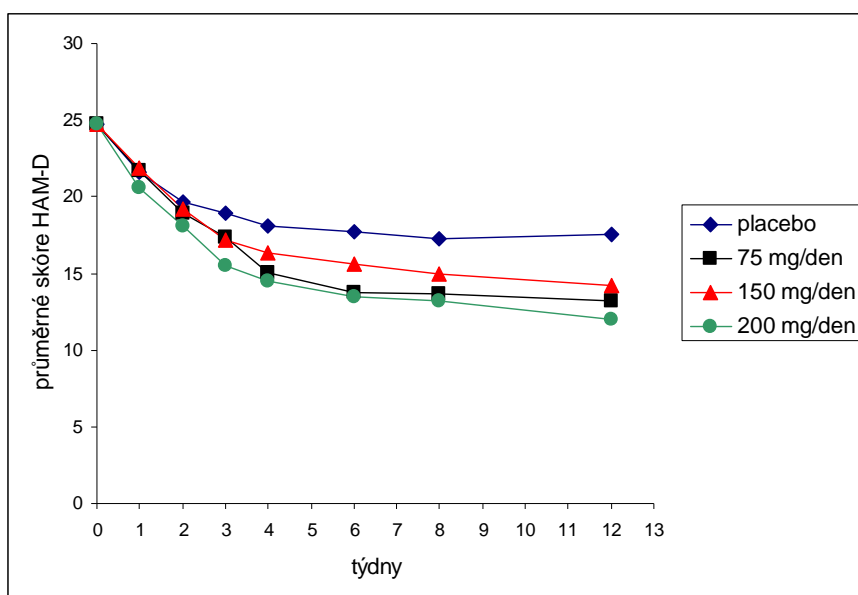
Výsledky

Z celkového počtu 403 pacientů bylo randomizováno 384 k užití medikace: 96 k užívání venlafaxinu v dávce 75 mg/den, 96 k užívání 150 mg/den, 94 užívalo 200 mg/den a 98 dostávalo placebo.

Pacienti léčení venlafaxinem vykazovali větší zlepšení primárních parametrů účinnosti než pacienti léčení placebem. Na konci 12-týdenní léčby byly zaznamenány statisticky signifikantní rozdíly ve všech třech skupinách s venlafaxinem oproti skupině s placebem. Navíc vyšší podíl pacientů lépe reagoval na všechny tři dávky venlafaxinu než na placebo při všech hodnoceních. Dosažené rozdíly byly statisticky významné 4. týden ve skupině

75 mg-venlafaxinu, 3. týden ve skupině 150 mg-venlafaxinu a 2. týden ve skupině 200 mg-venlafaxinu.

Průměrné změny skóre na škále HAM-D jsou na obr. 12. Rozdíly oproti počátku byly signifikantně vyšší pro všechny tři venlafaxinové skupiny ve srovnání s placebovou skupinou v 6., 8. a 12. týdnu; pro 75 mg skupinu venlafaxinu vs. placebo od 4. do 12. týdne; pro 150 mg venlafaxinovou skupinu vs. placebo ve 3. a od 6. do 12. týdne; a pro 200 mg venlafaxinovou skupinu vs. placebo od 3. do 12. týdne.



Obr. 12 Průměrné celkové skóre na škále HAM-D při analýze LOCF/ITT. Placebo – 93 pacientů, venlafaxin 75 mg/den – 83 pacientů, venlafaxin 150 mg/den – 89 pacientů, venlafaxin 200mg/den – 81 pacientů

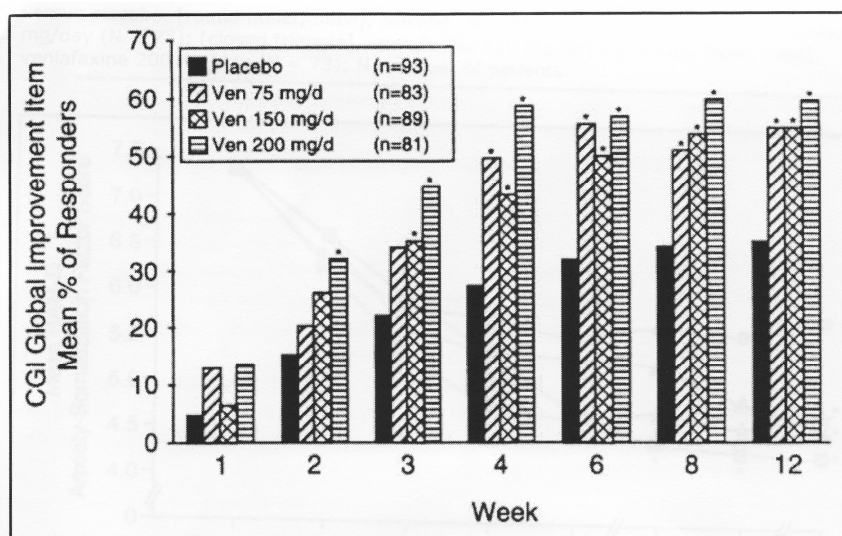
Položka depresivní nálada na HAM-D škále. Analýza LOCF prokázala, že rozdíly oproti začátku byly signifikantně vyšší pro všechny tři skupiny užívající venlafaxin ve srovnání s placebem od 2. do 12. týdne. Navíc bylo prokázáno statisticky významné zlepšení ve skupině 150 mg a 200 mg venlafaxinu vs. placebo již v 1. týdnu, naznačující rychlý nástup antidepressivní aktivity.

Celkové skóre na škále MADRS. Rozdíly oproti začátku byly významně vyšší u pacientů léčených venlafaxinem ve srovnání s pacienty léčenými placebem od 6. do 12. týdne.

Škála CGI-S. Rozdíly oproti začátku byly signifikantně vyšší pro všechny tři skupiny léčené venlafaxinem ve srovnání s placebem ve 4., 8. a 12. týdnu. Statisticky signifikantní zlepšení oproti placebo bylo nalezeno u pacientů léčených dávkou 200 mg venlafaxinu už ve 3. týdnu - toto zlepšení přetrvávalo až do 12. týdne.

Podíl odpovědí na léčbu byl odvozen z výsledků na škálách HAM-D a CGI. Statisticky signifikantní zlepšení bylo zaznamenáno analýzou LOCF na škále HAM-D

(celkové skóre) a CGI-I mezi placebovou skupinou a skupinou venlafaxinu v dávce 75mg ve 4. týdnu, mezi placebem a dávkou venlafaxinu 150 mg ve 3. týdnu a mezi placebem a dávkou venlafaxinu 200mg ve 2. týdnu. Obr. 13 znázorňuje rozdíly v podílu respondérů, získané analýzou LOCF na škále CGI-I mezi skupinou placebo a skupinami venlafaxinu.



Obr. 13 Srovnání průměrného podílu pacientů odpovídajících na léčbu dle škály CGI-I po 12 týdnech léčby venlafaxinem nebo placebem. * $p \leq 0,05$ vs. placebo; ven – venlafaxin, N – počet pacientů

Léčba byla spojena s nepatrným, ale statisticky významným zvýšením tepové frekvence ve srovnání se základními hodnotami ve skupinách venlafaxinu. Zvýšení krevního tlaku se objevilo pouze u jednoho pacienta (0,3 %) léčeného venlafaxinem. Z vedlejších účinků spojených s léčbou se vyskytovala nauzea, závrať, somnolence, nespavost, sucho v ústech, astenie a nervozita. Tyto účinky byly častější ve skupinách venlafaxinu než ve skupině placebo. V incidenci vedlejších účinků nebyly signifikantní rozdíly mezi jednotlivými dávkami venlafaxinu. Většina pacientů, kteří předčasně ukončili studii, tak učinili během 1. týdne léčby. Z důvodu nežádoucích účinků předčasně ukončilo léčbu 6 % pacientů ve skupině placebo, 28 % ve skupině venlafaxinu v dávce 200 mg/den, 20 % ve skupině venlafaxinu v dávce 150 mg/den a 25 % ve skupině venlafaxinu v dávce 75 mg/den. S ohledem na množství souběžné medikace, která byla podávána většině pacientů v této studii (velká skupina užívající analgetika a protizánětlivá léčiva), absence jakékoli zaznamenané lékové interakce předpovídá bezpečnost při užívání venlafaxinu u pacientů s konkomitantní léčbou.

2.5.2 Studie kontrolované referenční léčbou

2.5.2.1 Gentil et al., 2000

Dvojitě-slepé porovnání venlafaxinu a amitriptylinu u ambulantních pacientů s velkou depresí a s melancholií nebo bez ní²⁰

Cílem této 8-týdenní, multicentrické, randomizované, dvojitě slepé studie paralelních skupin bylo porovnat účinnost a snášenlivost venlafaxinu a amitriptylinu u ambulantních pacientů s velkou depresí a současně s melancholií nebo bez ní.

Charakteristika studie

Studie se účastnili ambulantní pacienti, ženy a muži ve věku 18-55 let, kteří dosáhli kritérií pro velkou depresi dle DSM-IV, vykazovali depresivní příznaky po dobu alespoň 1 měsíce a před započatím studie měli skóre na škále HAM-D₂₁ minimálně 20 s poklesem ne větším než 20% během základního úvodního vyšetřování (7-10 dní). Před léčbou i během léčby mohli pacienti v případě nespavosti užít zopiclon nebo lorazepam, jakákoli jiná psychotropní medikace byla zakázána 7 dní před úvodem do studie a během celé studie.

Na začátku pacienti podstoupili 7-denní vymývací placebovou periodu. Během prvního týdne dostávali pacienti venlafaxin v dávce 75 mg/den nebo amitriptylin v dávce 50 mg/den v rozdělených dávkách. Ve druhém týdnu se dávka amitriptylinu zvýšila na 75 mg/den (25 mg ráno a 50 mg na noc). 15. den studie mohla být dávka v případě nedostatečné odpovědi zvýšena na 150 mg/den (u venlafaxinu 75 mg dvakrát denně, u amitriptylinu 50 mg ráno a 100 mg na noc). Po osmi týdnech studie byla dávka postupně snižována.

Účinnost byla hodnocena na základě škály HAM-D₂₁ (celkové skóre a skóre na jednotlivých položkách této škály), škály MADRS a škály CGI. Navíc byla použita škála „Kontrolní seznam příznaků – 90 položek“ (Symptoms Check List – 90 items; SCL-90). Primární proměnnou účinnosti bylo konečné skóre na HAM-D, MADRS a CGI.

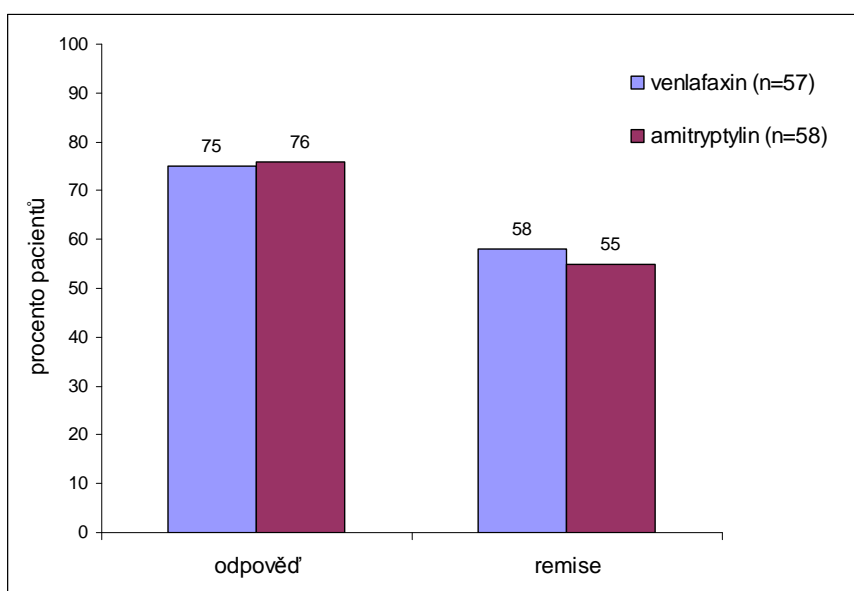
Výsledky

Celkem 116 pacientů dostávalo aktivní léčbu a bylo hodnoceno analýzou bezpečnosti. 57 pacientů bylo randomizováno k užívání venlafaxinu, 59 k užívání amitriptylinu. Jeden pacient užívající amitriptylin studii ukončil v prvním týdnu a údaje 115 zbylých pacientů byly použity v analýze účinnosti.

Celkové skóre na škále HAM-D, MADRS, CGI-S a SCL-90 před léčbou bylo vyšší v podskupině s melancholií ($p < 0,05$). Ve 2. týdnu studie byla zvýšena dávka léčebné medikace u 30,2 % pacientů léčených venlafaxinem a 31,6 % pacientů léčených

amitriptylinem. Ve skupině pacientů s venlafaxinem průměrná denní dávka činila 103,3 mg/den a ve skupině amitriptylinu 103,1 mg/den od 15. do 56. dne studie.

V porovnání s hodnotami před léčbou doznaly obě skupiny signifikantního zlepšení ve skóre HAM-D, MADRS, CGI a SCL-90 ($p < 0,001$). Nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly mezi skupinami. V obou skupinách byly zaznamenány signifikantní poklesy během léčby (oproti hodnotám před léčbou) v hodnotách skóre pro jednotlivé položky škály HAM-D: sebevražedné chování, nespavost, zpomalení psychomotorického tempa a úzkost. V položce škály HAM-D „agitovanost“ byl signifikantní pokles oproti úvodním hodnotám zaznamenán pouze ve skupině amitriptylinu ve dnech 21.-56. Zlepšení celkového skóre, podíl odpovědí a podílu remisí se nelišily v jednotlivých léčebných podskupinách. Také se nepotvrdila souvislost mezi dávkou medikace a hloubkou melancholie. Obě léčby vedly k 75% podílu odpovědí na léčbu a 55-58% podílu remisí obr. 14.



Obr. 14 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu a pacientů v remisi na konci 8-týdenní léčby venlafaxinem a amitriptylinem (analýza LOCF)

9 pacientů (16 %) ve skupině venlafaxinu a 7 pacientů (12 %) ve skupině amitriptylinu předčasně ukončilo studii. Nežádoucí účinky byly důvodem pro předčasné ukončení studie u 6 (10 %) pacientů léčených venlafaxinem a u tří (5 %) pacientů léčených amitriptylinem. Hlavní nežádoucí účinky pozorované u pacientů, kteří předčasně opustili studii byly: zvracení, závrať, rozmazané vidění, somnolence (venlafaxin), kožní vyrážka, somnolence, sucho v ústech (amitriptylin). Jak se předpokládalo, amitriptylin působil více sedativně a incidence nežádoucích účinků byla v jeho případě vyšší (86,4 % vs. 66,7 %), s převážně anticholinergními účinky a typickým hmotnostním přírůstkem (3 kg). Změny tělesné hmotnosti byly významně rozdílné ve skupinách. Ve skupině venlafaxinu byl průměrný pokles hmotnosti 1,4 kg a ve skupině amitriptylinu 2,9 kg. Průměrné hodnoty systolického

i diastolického krevního tlaku se během léčby ve skupině venlafaxinu mírně zvýšily, ve skupině amitriptylinu mírně poklesly. EKG provedené 8. týden léčby ukázalo signifikantní zrychlení tepové frekvence ve skupině amitriptylinu o 10 tepů/min.

Toto byla první provedená studie testující účinnost a bezpečnost venlafaxinu ve srovnání s amitriptylinem. V této studii byla obě léčiva podávána ve středních dávkách (přibližně 100 mg/den) dobře tolerována, jak to vyplývá z nízkého podílu předčasného ukončení studie kvůli nežádoucím účinkům (5-10 %).

Nebyly nalezeny žádné rozdíly v účinnosti léčby mezi krátce a dlouze trvajících epizodami deprese nebo depresivními stavy, a mezi melancholickými a nemelancholickými typy depresí. Studie podporuje předchozí důkazy, že venlafaxin je schopný indukovat plnou remisi u pacientů s typicky melancholickou (endogenní) depresí.

2.5.2.2 Schweizer et al., 1994

Porovnání venlafaxinu a imipraminu v akutní léčbě velké deprese u ambulantních pacientů⁵²

Charakteristika studie

Studie se účastnili ambulantní pacienti ve věku 18 let nebo starší, kteří dosáhli kritérií dle DSM-III-R pro velkou depresi. Deprese měla mít trvání alespoň 4 týdny a skóre pacienta při iniciálním skríningu a také v úvodu studie na škále HAM-D₂₁ mělo být alespoň 20. Během skrínigové periody nemělo skóre poklesnout o více než 20 %.

Pacienti podstoupili čtyř- až desetidenní vymývací periodu, během které dostávali placebo. Pokud výsledky laboratorních testů a EKG byly ve fyziologických mezích, byli pacienti randomizováni dvojitě slepým způsobem k užívání venlafaxinu (kapsle s obsahem 25 mg), imipraminu (kapsle s obsahem 25 mg) nebo placebo po dobu šesti týdnů. Léčba byla zahájena jednou kapslí navečer užitou s jídlem. Poté byli pacienti instruováni k užívání medikace třikrát denně bezprostředně po jídle, ze začátku po jedné kapsli třikrát denně a to 3.-7. den a dále při snášenlivosti po dvou kapslích třikrát denně dalších sedm dní. 15. den bylo možné dávku zvýšit na tři kapsle třikrát denně, pokud to bylo klinicky indikováno. V závěru šestitýdenní akutní léčebné periody mohli pacienti, u nichž se deprese zlepšila, pokračovat ve 12-měsíční udržovací léčebné fázi. V opačném případě bylo dávkování pacientům postupně snižováno šest dnů až do úplného vysazení.

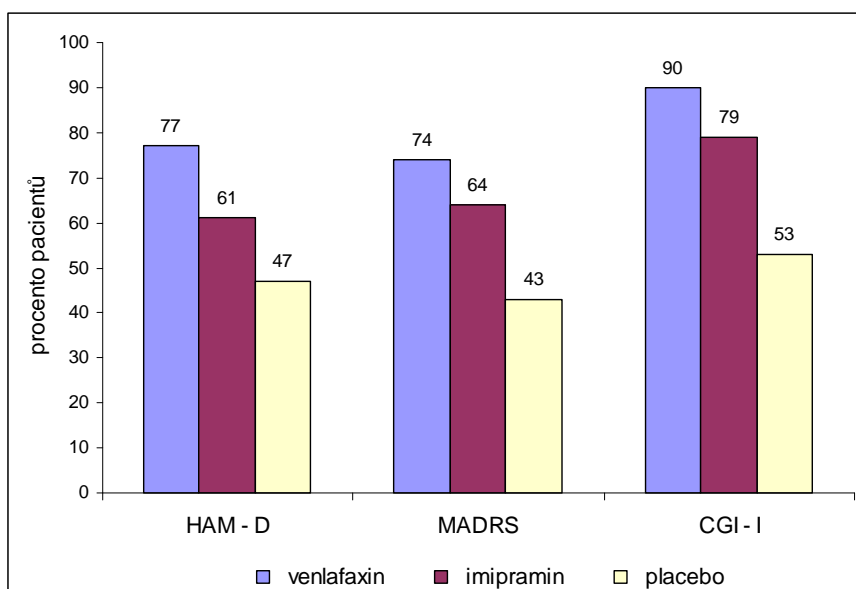
Bezpečnost a účinnost studované léčivé látky byla hodnocena před započítáním studie a na konci každého týdne. Měření účinnosti zahrnovalo škálu HAM-D₂₁, MADRS, CGI-S, CGI-I a 61-položkovou škálu HSCL (Hopkins Symptom Checklist). Údaje byly analyzovány

způsobem „intent-to-treat“. Výsledky byly zpracovány analýzou OC při každé kontrole a konzervativnější metodou LOCF.

Výsledky

224 pacientů dokončilo placebovou vymývací periodu a bylo jim podáno studované léčivo. Většina pacientů prodělala depresivní epizodu v předchozím období. Celkové skóre na škále HAM-D bylo (na dolní mezi, ale signifikantně) vyšší před započítáním studie ve skupině venlafaxinu. 11 pacientů (9 užívajících venlafaxin a 2 užívající imipramin) přerušilo léčbu a vypadlo ze studie v průběhu prvních tří dnů dvojité slepé periody. Protože přestali užívat studovanou medikaci více než tři dny před prvním zhodnocením, tito pacienti nesplnili kritéria pro zařazení do ITT analýzy a nemohli být zahrnuti do analýzy účinnosti, která tak byla provedena na souboru 213 pacientů (venlafaxin: $n = 64$; imipramin: $n = 71$; placebo: $n = 78$). Analýza dostupných pacientů zahrnovala 47 pacientů užívajících venlafaxin, 40 pacientů užívajících imipramin a 57 pacientů užívajících placebo. Další analýzy byly provedeny se všemi 224 pacienty. Průměrná maximální dávka venlafaxinu v této studii byla 182 mg, rozdělená do tří denních dávek.

Tab. 1 shrnuje výsledky 213 pacientů hodnocených analýzou ITT. Jak venlafaxin, tak imipramin poskytl významnější prospěch než placebo dle všech tří primárních parametrů účinnosti v analýze dostupných pacientů. Při analýze LOCF vykazovali větší zlepšení pacienti léčení jak venlafaxinem, tak imipraminem, ale pouze skupina venlafaxinu dosáhla statistické významnosti. Faktor „retardace“ na škále HAM-D byl signifikantně lepší ($p < 0,05$) jak pro venlafaxin (změna skóre 6. týden oproti začátku = 5,62), tak pro imipramin (změna skóre 6. týden oproti začátku = 4,70), ve srovnání s placebem (změna skóre 6. týden oproti začátku = 3,57). Obr. 15 znázorňuje porovnání podílů respondérů v každé studované skupině na jednotlivých hodnotících škálách. Venlafaxin poskytl významně vyšší prospěch než placebo podle všech tří proměnných účinnosti, zatímco imipramin měl lepší výsledky než placebo pouze na škále CGI-I.



Obr. 15 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škál HAM-D, MADRS a CGI. Analýza dostupných pacientů. Signifikantní ($p < 0,05$) rozdíly mezi léčivem a placebem: pro HAM-D: venlafaxin > placebo, pro MADRS: venlafaxin > placebo, pro CGI: venlafaxin a imipramin > placebo

Tab. 1 Změny skóre na škálách HAM-D a MADRS po 6 týdnech léčby venlafaxinem, imipraminem a placebem u pacientů hodnocených jak analýzou LOCF, tak analýzou OC

Hodnotící škála	venlafaxin	imipramin	placebo	signifikance ^a
Skóre HAM-D				
Počáteční hodnota	25,4 ± 3,3	24,2 ± 2,9	24,6 ± 2,9	
Změna po 6-ti týdnech				
LOCF	-13,9 ± 7,1	-10,5 ± 6,8	-9,4 ± 7,7	A,C
OC	-16,6 ± 4,9	-13,6 ± 6,3	-10,6 ± 7,8	A,B
Skóre MADRS				
Počáteční hodnota	30,1 ± 6,4	30,6 ± 5,2	29,6 ± 5,6	
Změna po 6-ti týdnech				
LOCF	-15,6 ± 9,8	-13,1 ± 8,9	-10,2 ± 9,6	A
OC	-19,1 ± 7,6	-17,7 ± 7,9	-11,9 ± 10,0	A,B
Skóre CGI-S				
Počáteční hodnota	30,1 ± 6,4	30,6 ± 5,2	29,6 ± 5,6	
Změna po 6-ti týdnech				
LOCF	-15,6 ± 9,8	-13,1 ± 8,9	-10,2 ± 9,6	A
OC	-19,1 ± 7,6	-17,7 ± 7,9	-11,9 ± 10,0	A,B

Analýza LOCF byla provedena na souboru 213 pacientů (64 pacientů užívajících venlafaxin, 71 pacientů užívajících imipramin a 78 pacientů užívajících placebo). Analýza OC zahrnovala celkem 144 pacientů (47 ve skupině venlafaxinu, 40 ve skupině imipraminu a 57 ve skupině placebo). ^a Signifikantní rozdíl ($p < 0,05$) mezi skupinami: A = venlafaxin vs. placebo; B = imipramin vs. placebo; C = venlafaxin vs. imipramin

Signifikantně více pacientů přerušilo léčbu a ukončilo studii ve skupině imipraminu (45 %) než ve skupině venlafaxinu (36 %) nebo placebo (27 %). Nejčastěji uváděnými důvody byly závažné nežádoucí účinky (ve skupině imipraminu u 25 % pacientů, ve skupině venlafaxinu u 16 % pacientů a ve skupině placebo u 4 % pacientů). Kvůli nedostatečné účinnosti ukončilo léčbu 1 % pacientů léčených imipraminem, 4 % pacientů léčených venlafaxinem a 8 % pacientů léčených placebem.

Současně s absencí anticholinergní aktivity vykazoval venlafaxin menší počet hlášení sucha v ústech a zácpy než imipramin, ale významně více hlášení nevolnosti.

Venlafaxin byl alespoň stejně dobře tolerován jako imipramin, s o něco nižším podílem předčasného ukončení studie kvůli nežádoucím účinkům (16 % vs. 25 %). Nejvýznamnějšími nežádoucími účinky venlafaxinu byly nauzea, sedace, sucho v ústech a závrať. Útlum (sedace) byl hlášen jako důvod přerušování léčby u dvou pacientů léčených venlafaxinem, čtyř pacientů léčených imipraminem a dvou pacientů užívajících placebo. Nervozita a pocení, které byly zaznamenány v dříve provedených studiích s venlafaxinem, nebyly v této studii často pozorovány. To může být opět zapříčiněno o něco pomalejším zvyšováním dávek v úvodu léčby. Zajímavé je, že se nezdá, že by venlafaxin, přes svou schopnost inhibovat zpětný příjem serotoninu, vyvolával sexuální dysfunkci, kterou se vyznačují sloučeniny SSRI (fluoxetin, sertralín a paroxetin).

2.5.2.3 Lecrubier et al., 1997

Účinnost venlafaxinu u depresivní poruchy v široké klinické praxi³²

Charakteristika studie

Záměrem této studie bylo prozkoumat přínos antidepresivní léčby u pacientů, kteří si u svých praktických lékařů stěžují na depresivní symptomy. K porovnání klinických profilů venlafaxinu a imipraminu v široké klinické praxi byla provedena prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá, placebem a imipraminem kontrolovaná studie paralelních skupin 229 ambulantních pacientů s diagnostikovanou malou, střední nebo intermitentní depresí (dle „Research Diagnostic Criteria“, RDC) nebo dle Raskinova skóre s depresí mírné či střední intenzity.

Do studie byli zahrnuti muži a ženy ve věku 18-65 let, kteří navštívili svého praktického lékaře s depresivními symptomy trvajících 2 týdny, které vyžadovaly antidepresivní terapii. Pacienti měli skóre mezi 4 až 8 na Raskinově škále tří oblastí („Raskin Three Areas Scale; RTAS) při skríningu a 1. den studie a splnili kritéria RDC pro mírnou nebo intermitentní depresi nebo pro možnou či definovanou velkou depresi.

Po sedmi- až desetidenní, jednoduše zaslepené, vymývací periodě, při níž bylo pacientům podáváno placebo, byli pacienti náhodně rozděleni do jedné ze tří léčebných skupin k užívání buď venlafaxinu, imipraminu nebo placeba.

První den studie (po vymývací placebové periodě), bylo pacientům ráno podáno placebo a večer studovaná medikace (25 mg venlafaxinu, 25 mg imipraminu nebo placebo). 2. - 4. den bylo dávkování zvýšeno na dvě kapsle (podané ve dvou denních dávkách) a ve dnech 5.-7. na jednu kapsli třikrát denně. Ve dnech 8.-15. bylo dávkování opět zvýšeno na dvě kapsle třikrát denně, tj. 150 mg venlafaxinu nebo 150 mg imipraminu, pokud to umožnila pacientova snášenlivost. Tato dávka zůstala až do konce 13-týdenní léčebné periody. Dávkování bylo následně snižováno po dobu 6 dnů až do úplného vysazení. Jestliže se u pacienta vyskytly závažné nežádoucí účinky, bylo možno dávky snížit takovým způsobem, aby dávkování třikrát denně zůstalo zachováno. Jestliže bylo učiněno rozhodnutí dávku snížit či ji už nezvyšovat 8. den studie, další pokus zvýšit dávku byl proveden 15. den studie. Povolovaný rozsah celkové denní dávky pro pokračovací léčbu (až do konce studie) se tedy pohyboval od tří do šesti kapslí denně (75-150 mg venlafaxinu nebo imipraminu).

Primárními měřítky účinnosti bylo celkové skóre na škále MADRS, skóre CGI-S a CGI-I. Sekundární měřítka zahrnovala BSA (Brief Scale for Anxiety), RTAS (Raskin Three Areas Scale) a HSCL-58 (Hopkins Symptom Checklist-58), SCARS (Social Adjustment Rating Scale) a subjektivní hodnocení pacienta a lékaře.

Výsledky

Z celkového počtu 229 pacientů zařazených do studie, dokončilo 13-týdenní léčbu 164 (72 %) osob. 78 účastníků studie bylo randomizováno k užívání venlafaxinu, 75 k užívání imipraminu a 76 k užívání placeba. Průměrná denní dávka venlafaxinu od 2. do 13. týdne činila 121,5 mg; průměrná denní dávka imipraminu od 2. do 13. týdne činila 114,2 mg.

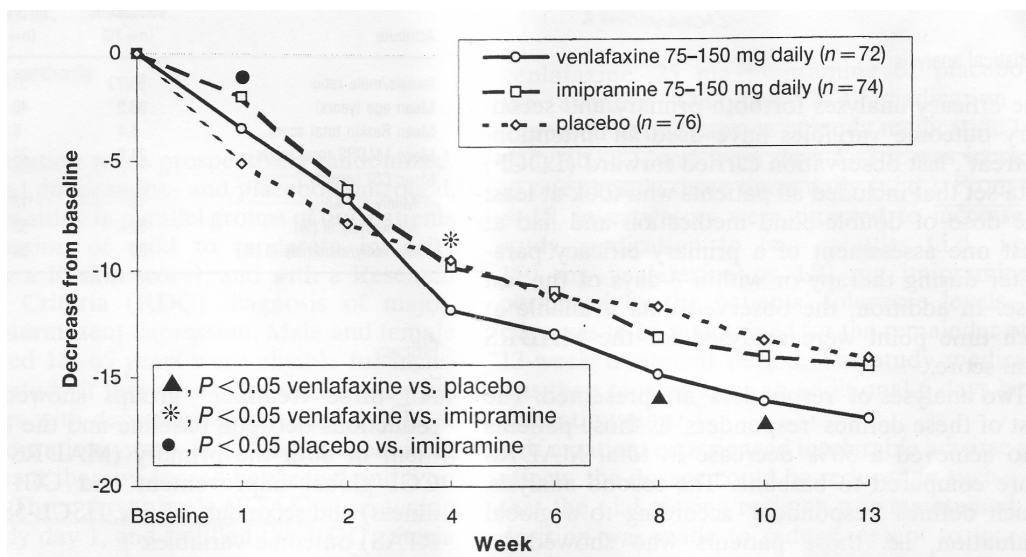
U všech třech skupin bylo zaznamenáno signifikantní snížení konečných hodnot jak primárních cílových proměnných (celkové skóre MADRS, CGI-I a CGI-S), tak sekundárních (BSA, HSCL-58, SARS a RTAS) oproti počátečním hodnotám.

Ve srovnání s pacienty léčenými placebem či imipraminem, osoby léčené venlafaxinem zaznamenali větší zlepšení depresivních symptomů hodnocených jako celkové skóre na škále MADRS, a to od 4. týdne do konce studie (obr. 16). Tento rozdíl byl statisticky signifikantní ve srovnání s placebem 8. týden ($p = 0,036$) a 10. týden ($p = 0,046$) a ve srovnání s imipraminem 4. týden léčby ($p = 0,048$). Pacienti léčení placebem zaznamenali 1. týden léčby signifikantní ($p = 0,001$) zlepšení ve srovnání s těmi, co užívali imipramin.

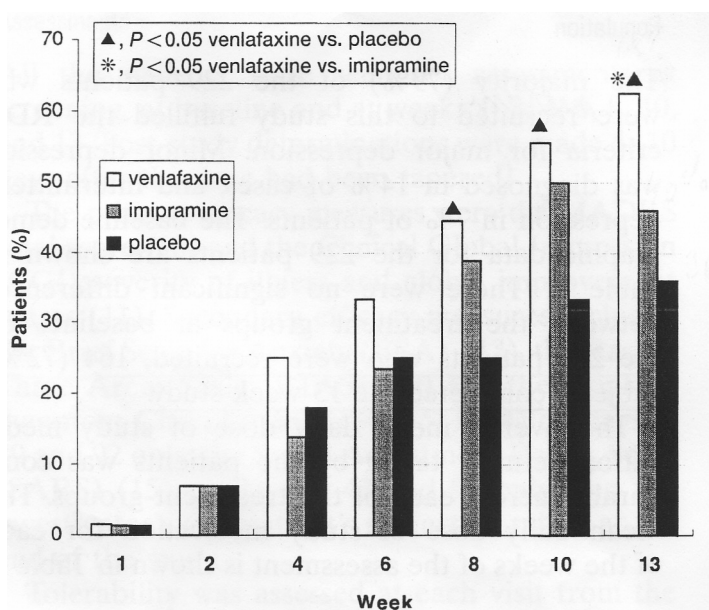
Podobný výsledek, ale s výraznějšími rozdíly, byl zaznamenán při analýze pozorovaných případů. V této analýze velikosti vzorků postupně klesaly v čase až do počtu 45 pacientů léčených venlafaxinem, 43 léčených imipraminem a 41 léčených placebem 13. týden studie. Statisticky signifikantní rozdíly ve prospěch venlafaxinu byly pozorovány mezi venlafaxinem a placebem 4. týden ($p = 0,002$), 8. týden ($p = 0,007$), 10. týden ($p = 0,007$) a 13. týden ($p = 0,013$). Statisticky signifikantní rozdíly ve prospěch venlafaxinu byly pozorovány mezi venlafaxinem a imipraminem 4. týden ($p = 0,003$) a 8. týden ($p = 0,042$). Pacienti léčení placebem také vykazovali signifikantní zlepšení ve srovnání s pacienty léčenými imipraminem 1. týden ($p = 0,001$) a také 2. týden ($p = 0,041$), ačkoli od 8. týdne dále byla tendence pacientů léčených imipraminem k většímu zlepšení ve srovnání s pacienty užívajícími placebo ($p = 0,094$ do 13. týdne).

Signifikantně více pacientů ve skupině venlafaxinu projevilo 50% pokles celkového skóre MADRS ve srovnání se skupinou placebo, a to 8., 10. a 13. týden (69 %, 82 % a 83 % vs. 50 %, 59% a 63 % postupně pro jednotlivé týdny) a ve srovnání se skupinou imipraminu 10. a 13. týden léčby (82 % a 83 % vs. 62 % a 66 %, postupně pro jednotlivé týdny).

Pokud budeme uvažovat samostatně o pacientech, kteří dosáhli na škále CGI-I stupně „velmi zlepšen“, pak venlafaxin přinesl větší zlepšení symptomů než imipramin nebo placebo od 4. týdne (obr. 17). Tento rozdíl byl statisticky významný ($p < 0,05$) 8., 10. a 13. týden pro venlafaxin vs. placebo, a 13. týden pro venlafaxin vs. imipramin. 63 % pacientů ve skupině venlafaxinu, 46 % ve skupině imipraminu a 46 % ve skupině placebo splnilo kritéria pro odpověď na léčbu dle CGI-I 13. týden léčby. Zlepšení skóre CGI-S ukázalo, že venlafaxin byl signifikantně ($p < 0,05$) účinnější než placebo 4., 8., 10. a 13. týden a než imipramin 4. a 6. týden. Imipramin byl významně ($p < 0,05$) účinnější než placebo pouze 8. týden studie.



Obr. 16 Průměrné celkové skóre na škále MADRS – pokles ve srovnání s počátečními hodnotami



Obr. 17 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály CGI-I

Podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z jakéhokoli důvodu byl obdobný ve všech skupinách (venlafaxin – 29 %; imipramin – 31 %; placebo – 25 %); podíl pacientů, kteří přerušili léčbu z důvodu nežádoucích účinků byl obdobný ve skupině venlafaxinu a ve skupině imipraminu (14 % vs. 13%). Významně méně pacientů ukončilo studii kvůli nedostatečnému účinku ve skupině venlafaxinu (0 %) než ve skupinách imipraminu (7 %) a placebo (11 %). Celkem 27 pacientů ukončilo léčbu z důvodů nesouvisejících s léčbou, 15 % z nich ze skupiny venlafaxinu, 11 % ze skupiny imipraminu a 9 % ze skupiny placebo (viz Tab. 2).

Tab. 2 Důvody předčasného ukončení studie (v závorce je počet vyjádřen procentuálně)

Důvod	venlafaxin (n=78)	imipramin (n=75)	placebo (n=76)
jakýkoliv	23 (29)	23 (31)	19 (25)
nežádoucí účinek	11 (14)	10 (13)	4 (5)
nedostatečná účinnost	0 (0)	5 (7)*	8 (11)*

* $p < 0,05$ vs. venlafaxin

Nežádoucí účinky se vyskytly ve všech léčených skupinách nejčastěji v těchto oblastech: tělo jako celek, trávicí systém a nervový systém. S užíváním venlafaxinu byly nejčastěji spojené tyto nežádoucí účinky: astenie, nauzea, gastroenteritida, závrať a somnolence. S užíváním imipraminu byly nejčastěji spojeny: abdominální bolest, zácpa, sucho v ústech, pocení a vazodilatace. Incidence nespavosti byla obdobná v obou skupinách aktivní léčby a incidence bolesti hlavy ve všech třech skupinách. Zhodnocení hematologických a biochemických údajů nepotvrdilo žádné klinicky signifikantní změny jak ve skupině venlafaxinu, tak placebo. Nicméně ve skupině imipraminu se 13. týden objevilo významné zvýšení průměrné hodnoty jaterních enzymů. Tři pacienti léčení imipraminem měli hodnoty mimo normální rozmezí s absencí jakýchkoli jiných klinických a biochemických abnormalit. Co se týče průměrného diastolického nebo systolického krevního tlaku v klidu, nebyly zaznamenány žádné statisticky významné změny oproti počátečním hodnotám ani v jedné ze tří skupin. Průměrná tepová frekvence v klidu byla významně vyšší po celou dobu ve srovnání s počátečními hodnotami u pacientů užívajících imipramin (zvýšení dosahovalo 13. týden 13 tepů/min). Naopak ve skupině venlafaxinu a placebo byla průměrná tepová frekvence v klidu významně zvýšená oproti počátečním hodnotám pouze sporadicky a ne více než o 4 tehy/min. Žádný z léčebných programů nebyl spojen s klinicky významnými změnami tělesné hmotnosti.

Léčba venlafaxinem v dávce 75-150 mg v této studii vedla k významné úlevě od depresivní a anxiózní symptomatologie. Převaha venlafaxinu nad imipraminem zde pozorovaná by mohla být pravděpodobněji způsobena větší snášenlivostí venlafaxinu a neschopností dosáhnout efektivní dávky imipraminu u některých pacientů, což je běžný problém v klinické praxi u této skupiny pacientů. Imipramin vykazoval pouze jen o něco málo vyšší účinnost než placebo. Je pravděpodobné, že tento rozdíl v účinnosti 1. týden léčby může být spojen s relativně negativním vlivem nežádoucích účinků ještě před tím, než začne být zjevný účinek antidepressivní.

2.5.2.4 Benkert et al., 1996

Randomizované, dvojité slepé srovnání rychle se zvyšujících dávek venlafaxinu a imipraminu u hospitalizovaných pacientů trpících velkou depresí a melancholií⁴

Charakteristika studie

Toto multicentrické, randomizované, dvojité slepé srovnání venlafaxinu a imipraminu probíhalo ve 20 studijních centrech v Belgii, Francii, Itálii a Švýcarsku.

Do studie byly zařazeny hospitalizované osoby ve věku 18-70 let s primární diagnózou velké deprese a melancholie (dle DSM-III-R). Dalším požadavkem bylo trvání symptomů deprese alespoň jeden měsíc před vstupem do studie a skóre alespoň 30 na škále MADRS v době před začátkem studie a ve vstupní periodě.

Po čtyřdenní vymývací periodě, během které pacienti užívali placebo způsobem jednoduchého zaslepení, byli účastníci náhodně rozděleni k užívání venlafaxinu nebo imipraminu po dobu maximálně 42 dnů. Během prvních 5 dnů byla dávka venlafaxinu rychle zvyšována ze 75 na 375 mg/den, tato dávka byla ponechána 5.-14. den léčby a následně snížena na 150 mg/den po celý zbytek studie. Dávka imipraminu byla rychle zvýšena z 50 na 200 mg/den během prvních 5 dnů a zůstala na této hladině až do ukončení studie. Po 42. dni mohla být dávka jak venlafaxinu, tak imipraminu, postupně snižována po dobu 40 dnů. Dávka obou léčiv byla během studie podávána třikrát denně. Pacientům, kteří dobře odpovídali na léčbu, bylo umožněno po třech týdnech aktivní léčby opustit nemocnici.

Odpověď na léčbu byla hodnocena pomocí škál MADRS, HAM-D₂₁, CGI. Navíc se pacienti sami hodnotili pomocí škály „Hospital anxiety and depression scale“ (HAD). Jako primární proměnné účinnosti byly zvoleny: doba do odpovědi na léčbu a doba do trvalé odpovědi na léčbu dle škály MADRS a HAM-D. Sekundární proměnné účinnosti byly celkové skóre a skóre jednotlivých položek na škálách HAM-D, MADRS, HAD a CGI, pacientova subjektivní hodnocení a odpověď a trvalá odpověď na léčbu při každém hodnocení.

Výsledky

167 pacientů bylo náhodně rozděleno k užívání venlafaxinu (85 pacientů) nebo imipraminu (82 pacientů) a 115 z nich dokončilo 42-denní terapii. Základní demografické charakteristiky se mezi skupinami zásadně nelišily. Průměrné počáteční skóre na škále MADRS bylo vyšší než 35 a na škále HAM-D bylo rovno 29 nebo vyšší v obou léčebných skupinách. Všichni pacienti měli počáteční skóre na škále MADRS rovno 4 nebo vyšší.

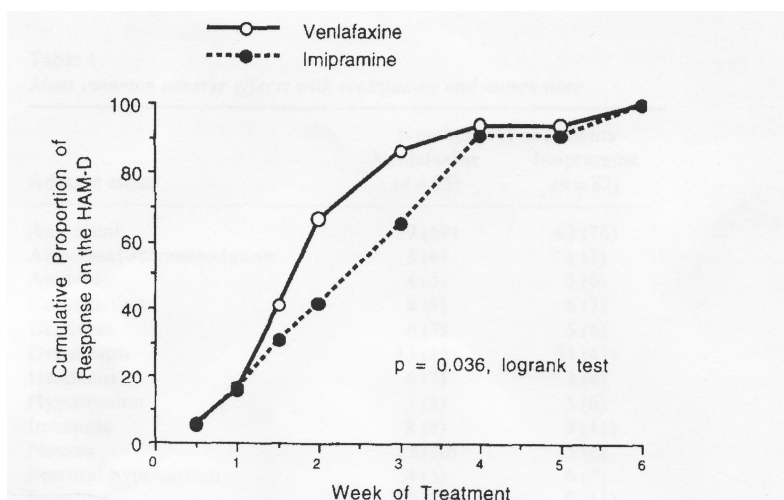
Tab. 3 znázorňuje podíly odpovědí po 2 a 6 týdnech léčby a podíly trvalé odpovědi na škálách MADRS a HAM-D u pacientů zahrnutých do analýzy účinnosti. Signifikantní rozdíl ($p = 0,047$) byl zaznamenán mezi venlafaxinem a imipraminem v podílu trvalých odpovědí dle škály HAM-D. Žádné další signifikantní rozdíly mezi léčenými skupinami v podílech odpovědí na léčbu a v podílech trvalých odpovědí nebyly zaznamenány. Podobně se nevyskytly rozdíly v žádných položkách škály HAM-D mezi oběma léčbami. Žádné významné rozdíly nebyly zaznamenány ani na škále CGI-S nebo CGI-I, na škále HAM-D ani při sebehodnocení pacientů.

Tab. 3 Podíl odpovědí a trvalých odpovědí po 2 a 6 týdnech léčby

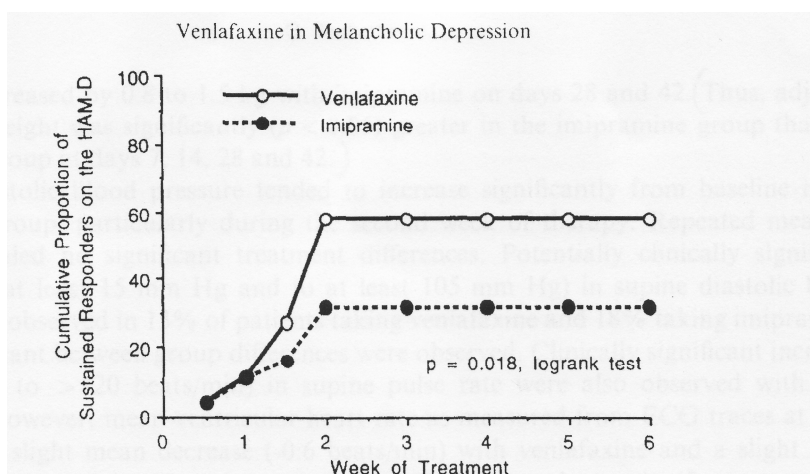
škála	hodnocení	počet (procento) pacientů		
		venlafaxin (n=85)	imipramin (n=82)	p
MADRS	dosažená odpověď			
	po 2 týdnech	27 (32)	26 (32)	1.00
	po 6 týdnech	44 (52)	50 (61)	0.28
	trvalá odpověď	21 (25)	19 (23)	0.86
HAM-D	dosažená odpověď			
	po 2 týdnech	29 (34)	22 (27)	0.32
	po 6 týdnech	44 (52)	48 (59)	0.44
	trvalá odpověď	26 (31)	14 (17)	0.047

Kumulativní pravděpodobnost odpovědi dle škály MADRS byla pro skupinu venlafaxinu 38 % a pro skupinu imipraminu 36 % ve druhém týdnu léčby a 75 % pro skupinu venlafaxinu a 82 % pro skupinu imipraminu v 6. týdnu léčby. Dle škály HAM-D byla kumulativní pravděpodobnost 43 % pro venlafaxinu a 31 % pro imipramin ve 2. týdnu léčby a 69 % pro venlafaxin a 86 % pro imipramin 6. týden léčby. Kumulativní pravděpodobnost trvalé odpovědi byla 33 % pro venlafaxin a 32 % pro imipramin dle MADRS a 37 % pro venlafaxin a 21 % pro imipramin dle HAM-D. Žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami nebyly zjištěny, nicméně kumulativní trvalá odpověď na škále HAM-D ukazuje trend ($p = 0,081$) ve prospěch venlafaxinu. Doby potřebné k dosažení odpovědi a trvalé odpovědi byly hodnoceny mezi těmi pacienty, kteří odpovídali na léčbu dle HAM-D a MADRS. Čas k dosažení odpovědi dle HAM-D byl signifikantně ($p = 0,036$) kratší u venlafaxinu než u imipraminu (viz obr. 18). Podobně čas potřebný k dosažení trvalé odpovědi dle HAM-D byl signifikantně kratší ($p = 0,018$) u venlafaxinu než u imipraminu (viz obr. 19). Medián doby potřebné k dosažení odpovědi dle HAM-D byl 14 dní

u venlafaxinu a 21 dní u imipraminu. Mezi pacienty odpovídajícími na léčbu dle škály MADRS nebyly pozorovány žádné rozdíly mezi skupinami. Medián doby potřebné k dosažení dopovědi byl 15 dní u venlafaxinu a 18 dní u imipraminu.



Obr. 18 Analýza kumulativních podílů pacientů odpovídajících na léčbu venlafaxinem nebo imipraminem mezi pacienty hodnocenými jako HAM-D-respondéři



Obr. 19 Analýza kumulativních podílů trvalých odpovědí na léčbu venlafaxinem nebo imipraminem mezi pacienty odpovídajícími na léčbu

Studii předčasně ukončilo z jakéhokoli důvodu 21 (25 %) pacientů ve skupině venlafaxinu a 31 (38 %) pacientů ve skupině imipraminu. Z toho 10 pacientů užívajících venlafaxin a 12 pacientů užívajících imipramin ukončilo studii během prvních dvou týdnů. Nejčastěji udávaným důvodem pro předčasné ukončení léčby v obou skupinách byla nedostatečná odpověď na léčbu (14 % ve skupině venlafaxinu a 15 % ve skupině imipraminu), ale signifikantně více ($p = 0,027$) pacientů ukončilo léčbu imipraminem na vlastní žádost (6 % vs 0 % léčených venlafaxinem). Z důvodu nežádoucích účinků ukončilo léčbu 7 % pacientů léčených venlafaxinem a 10 % pacientů léčených imipraminem.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během léčby a byly nové nebo byly závažnější než před léčbou, se vyskytly u 69 % pacientů užívajících venlafaxin a 76 % pacientů užívajících imipramin ($p = 0,039$). Sucho v ústech a třes byly významně častěji ($p < 0,05$) zaznamenány u imipraminu než u venlafaxinu. Naopak nauzea byla nejčastějším nežádoucím účinkem při léčbě venlafaxinem a vyskytla se u 20 % pacientů léčených venlafaxinem a 6 % léčených imipraminem ($p = 0,011$). Nicméně pouze jeden pacient z každé skupiny předčasně ukončil studii kvůli nevolnosti. Incidence jakýchkoli nežádoucích účinků anticholinergního typu, zvláště zácpy, sucha v ústech, abnormální akomodace nebo retence moči byla signifikantně vyšší ($p = 0,002$) při léčbě imipraminem než venlafaxinem (45 % vs. 21 %). Průměrná tělesná hmotnost signifikantně ($p < 0,05$) poklesla o 0,6 až 0,7 kg oproti počátečním hodnotám ve skupině venlafaxinu 7., 14. a 21. den léčby a signifikantně vzrostla ($p < 0,05$) o 0,8 až 1,5 kg ve skupině imipraminu 28. a 42. den. Klidový diastolický krevní tlak měl tendenci se signifikantně zvyšovat oproti počátečním hodnotám ve skupině imipraminu, zvláště během druhého týdne terapie. Potenciálně klinicky významné zvýšení (o alespoň 15 mmHg k alespoň 105 mmHg) klidového diastolického krevního tlaku bylo pozorováno u 13 % pacientů užívajících venlafaxin a 18 % užívajících imipramin. Klinicky signifikantní zvýšení (o >15 a k >120 tepů/min) klidové tepové frekvence bylo také pozorováno u obou typů léčby. Nicméně průměrná tepová frekvence vykazovala mírný pokles u venlafaxinu a mírné zvýšení u imipraminu ($p = 0,028$). Celkově u imipraminu v porovnání s počátečními hodnotami vzrostla tepová frekvence o 1,7 tepů/min a PR a QRS intervaly byly signifikantně ($p < 0,05$) prodlouženy.

V prezentované studii byly maximálně titrované dávky venlafaxinu a imipraminu srovnatelné v účinnosti i bezpečnosti u hospitalizovaných pacientů s velkou depresí a melancholií. Nicméně doba do nástupu odpovědi na antidepresivum byla signifikantně kratší u venlafaxinu při hodnocení dle HAM-D ale ne při hodnocení dle MADRS. Přes intenzivní dávkovací režim venlafaxinu použitý v této studii, 70 % pacientů studii dokončilo a pouze 7 % ukončilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům.

2.5.2.5 Samuelian et Hackett, 1998

Randomizované, dvojitě slepé srovnání paralelních skupin venlafaxinu a clomipraminu a ambulantních pacientů s velkou depresí⁵¹

Charakteristika studie

Tato randomizovaná, dvojitě slepá studie proběhla na 17 místech ve Francii s pacienty trpícími velkou depresí. Zahrnuti byli ambulantní pacienti ve věku 18 nebo více let, kterým

byla primárně stanovena diagnóza velké deprese dle DSM-III-R, měli minimální skóre 24 na škále MADRS před začátkem studie a vykazovali symptomy deprese alespoň 1 měsíc před vstupem do studie.

Pacienti podstoupili skrínigové zhodnocení zdravotního stavu a poté 4-10 denní jednoduše zaslepenou placebem kontrolovanou vymývací fázi. Vhodní pacienti pak byli náhodně rozděleni k užívání buď venlafaxinu nebo clomipraminu. Během prvního týdne byla léčba každým ze studovaných léčiv zahájena dávkou 50 mg/den a zvyšována na 100 mg/den a podávána v rozdělených dávkách dvakrát až třikrát denně po jídle. 8. den léčby mohla být dávka zvýšena na 150 mg/den, aby bylo možno dosáhnout maximální léčebné odpovědi. Dávka podávaná 15. den studie zůstala stejná až do konce studie, pokud nebylo zapotřebí dávku snížit z důvodu špatné snášenlivosti. V závěru 43-denní studie nebo předčasného odstoupení ze studie byla dávka postupně snižována po dobu tří dnů. Pokud bylo nutné kvůli nespavosti užít medikaci, bylo povoleno si vzít večer před spaním 30 mg temazepamu.

Účinnost byla hodnocena pomocí škál HAM-D₂₁, MADRS a CGI. Navíc bylo použito hodnocení dle škály HAD a dále lékaři a pacienti zaznamenávali subjektivní celkové zlepšení 43. den studie. Primární proměnné účinnosti bylo konečné skóre 43. den studie na škálách MADRS, HAM-D a CGI.

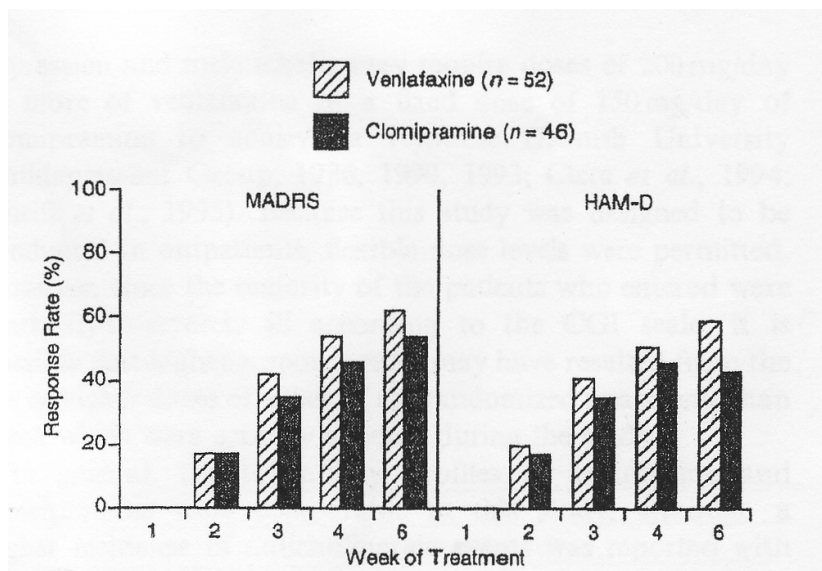
Výsledky

102 pacientů dokončilo placebovou vymývací periodu a bylo náhodně rozděleno k užívání venlafaxinu (52 pacientů) nebo clomipraminu (50 pacientů). Do analýzy ITT bylo zahrnuto 98 pacientů (52 pacientů ve skupině venlafaxinu a 46 ve skupině clomipraminu). Z nich 66 (34 ve skupině venlafaxinu a 32 ve skupině clomipraminu) dokončilo celou 43-denní léčbu. Mezi skupinami nebyly žádné signifikantní rozdíly v základních demografických a klinických charakteristikách, ačkoli podíl žen byl vyšší ve skupině venlafaxinu. Po úvodní titrovací periodě (1.-14. den) se průměrné udržovací dávky venlafaxinu a clomipraminu pohybovaly okolo 105 mg/den.

Průměrná celková skóre na škálách MADRS a HAM-D signifikantně ($p \leq 0,05$) poklesla ve srovnání s počátečními hodnotami v obou léčebných skupinách, ačkoli žádné signifikantní změny mezi skupinou venlafaxinu a clomipraminu nebyly pozorovány. Klinická odpověď dle škály MADRS byla 6. týden léčby dosažena u 62 % pacientů užívajících venlafaxin a 54 % pacientů užívajících clomipramin. Klinická odpověď dle škály HAM-D byla 6. týden léčby pozorována u 59 % pacientů ve skupině venlafaxinu a 43 % pacientů ve skupině clomipraminu (obr. 20). Více pacientů odpovídajících na léčbu bylo identifikováno ve skupině venlafaxinu než ve skupině clomipraminu od 3. týdne do konce studie, ačkoli tyto rozdíly nebyly signifikantní. Trvalá odpověď dle škály MADRS byla

pozorována u 42 % pacientů léčených venlafaxinem a 41 % pacientů léčených clomipraminem; dle škály HAM-D u 40 % pacientů léčených venlafaxinem a 33 % pacientů léčených clomipraminem.

Skóre na škálách CGI-S a CGI-I a na škále HAD byla podobná v obou skupinách při všech hodnoceních. Podíl odpovědí dle škály CGI-I byl 60 % u venlafaxinu a 61 % u clomipraminu.



Obr. 20 Podíl odpovědí na léčbu venlafaxinem a clomipraminem dle škály MADRS a HAM-D

Z jakéhokoliv důvodu předčasně ukončilo studii 35 % pacientů ze skupiny venlafaxinu a 36 % pacientů ze skupiny clomipraminu. Podíl pacientů, kteří předčasně odstoupili ze studie kvůli nežádoucím účinkům činil 13 % ve skupině venlafaxinu a 20 % ve skupině clomipraminu. Nedostatečná odpověď na léčbu byla důvodem k ukončení studie u 8 % pacientů užívajících venlafaxin a 6 % pacientů užívajících clomipramin.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly typické antimuskarinové projevy. U pacientů léčených clomipraminem se ve srovnání s pacienty léčenými venlafaxinem více vyskytovalo sucho v ústech, zácpa a třes. Ačkoli pacienti ze skupiny venlafaxinu častěji hlásili nevolnost během prvních dvou týdnů studie, incidence nevolnosti dále poklesla ke stejné nebo nižší incidenci než ve skupině clomipraminu. Celková četnost symptomů anticholinergního typu zaznamenaná pomocí dotazníků byla vysoká, avšak nesignifikantní, v obou skupinách (60 % ve skupině venlafaxinu a 68 % ve skupině clomipraminu). Nicméně 42 % pacientů ve skupině clomipraminu vs. 19 % ve skupině venlafaxinu ($p = 0,043$) zaznamenalo více než jeden nežádoucí účinek anticholinergního typu.

Průměrný systolický a diastolický krevní tlak poklesl signifikantně ($p \leq 0,05$) ve srovnání s počátečními hodnotami ve skupině clomipraminu a nezměnil se nebo mírně stoupl ve skupině venlafaxinu. Průměrná tepová frekvence se zvýšila o 8 tepů/min ve skupině

clomipraminu a poklesla ve skupině venlafaxinu o 0,4 tep/min ($p = 0,003$), ačkoli nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní změny EKG ani v jedné ze skupin. Signifikantní změny mezi skupinami nebyly zaznamenány ani v hodnotách laboratorních testů, ovlivňování základních životních funkcí a hmotnosti. Během studie bylo zaznamenáno pět pokusů o sebevraždu – čtyři ve skupině venlafaxinu a jeden ve skupině clomipraminu. Tyto pokusy nebyly smrtelné a zůstaly bez následků.

Výsledky studie ukázaly, že venlafaxin je alespoň srovnatelný v účinnosti s clomipraminem v léčbě velké depresivní poruchy. Přestože žádné signifikantní změny nebyly zaznamenány, venlafaxin byl mírně přínosnější v podílu odpovědí dle škály HAM-D i MADRS. Žádné signifikantní změny nebyly zaznamenány mezi venlafaxinem a clomipraminem v podílech odpovědí dle celkového skóre HAM-D nebo MADRS nebo skóre jednotlivých položek. K těmto výsledkům se dospělo i přesto, že populace pacientů zahrnovala i těžce depresivní pacienty (jak bylo dokázáno počátečními hodnotami skóre na škálách HAM-D, MADRS a CGI a přítomností melancholie u 50 % pacientů). Kvůli malému počtu pacientů, nemohla mít studie adekvátní sílu k odhalení rozdílu v účinnosti dvou testovaných léčiv.

2.5.2.6 Dierick et al., 1996

Dvojitě slepé srovnání venlafaxinu a fluoxetinu v léčbě velké deprese u ambulantních pacientů¹⁶

Charakteristika studie

Cílem této dvojitě slepé, randomizované, multicentrické studie bylo určit účinnost a bezpečnost venlafaxinu ve srovnání s fluoxetinem při léčbě velké deprese. Vhodní pacienti byli muži a ženy dobrého fyzického zdraví, kteří dosáhli kritérií dle DSM-III R pro velkou depresivní epizodu, měli minimální počáteční skóre 20 na škále HAM-D₂₁ s poklesem ne větším než 20 % během skriningové periody a na začátku studie a mohli být léčeni ambulantně. Pacienti byli náhodně rozděleni k užívání buď venlafaxinu 37,5 mg dvakrát denně nebo fluoxetinu 20 mg jednou denně ráno plus placebo jednou denně večer po dobu 14 dnů. Po této době, pokud skóre na škále HAM-D bylo nižší než 12, dávka aktivní medikace zůstala na této hladině. Pokud však skóre na škále HAM-D bylo 14. den léčby 12 nebo více, dávkování venlafaxinu mohlo být zvýšeno na 75 mg dvakrát denně; dávkování fluoxetinu zůstalo konstatní 20 mg jednou denně plus placebo jednou denně až do 56. dne studie.

Účinnost byla hodnocena pomocí skóre na škálách HAM-D₂₁, MADRS a CGI a na jednotlivých položkách škály HAM-D. Primární proměnné účinnosti byly celkové skóre na škálách HAM-D, MADRS a CGI 56. den studie.

Výsledky

314 pacientů bylo náhodně rozděleno k užívání venlafaxinu (153) nebo fluoxetinu (161) a 236 pacientů (115 ze skupiny venlafaxinu a 121 ze skupiny fluoxetinu) dokončilo 56 dní dvojité slepé léčby. Údaje sedmi pacientů byly vyloučeny z analýzy účinnosti kvůli chybní hodnocení během léčby. Do analýzy účinnosti tak bylo zařazeno celkem 307 pacientů (148 k užívání venlafaxinu a 159 k užívání fluoxetinu). Co se týče základních demografických charakteristik, byly obě skupiny navzájem srovnatelné. Oxazepam nebo chloralhydrát souběžně užívalo 29 % pacientů ze skupiny venlafaxinu a 31 % pacientů ze skupiny fluoxetinu. Ve 2. týdnu léčby 154 % pacientů léčených venlafaxinem zvýšilo dávku a 58 % pacientů ze skupiny fluoxetinu zvýšilo dávku v podobě placebo. Ve skupině venlafaxinu užívali pacienti 15. - 56. den průměrně dávku 109 – 112 mg/den.

Průměrné celkové skóre na škále HAM-D a na jednotlivých položkách pokleslo signifikantně ($p < 0,05$) ve srovnání s počátečními hodnotami při všech hodnoceních jak ve skupině venlafaxinu, tak ve skupině fluoxetinu. Signifikantní rozdíl ($p < 0,05$) ve prospěch venlafaxinu byl zaznamenán v celkovém skóre na škále HAM-D 6. týden léčby (viz tab. 4).

Tab. 4 Průměrné celkové skóre na škálách HAM-D a MADRS při léčbě venlafaxinem a fluoxetinem (analýza ITT pacientů/LOCF). Prorovnání mezi skupinami s běžným dávkováním

		venlafaxin (n=153)		fluoxetin (n=161)		p
		průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka	
celkové skóre HAM-D						
počáteční hodnota		26,8		26,8		
týden	1	23,2	0,4	22,7	0,4	0,39
	2	18,4	0,5	19,2	0,5	0,34
	3	15,1	0,6	16,1	0,6	0,23
	4	13,3	0,6	14,5	0,6	0,17
	6	11,4	0,7	13,3	0,7	0,049
	8	10,7	0,8	12,4	0,7	0,12
celkové skóre MADRS						
počáteční hodnota		30,4		30,4		
týden	1	26,7	0,5	26,2	0,5	0,46
	2	21,7	0,6	22,1	0,6	0,68
	4	15,8	0,8	17,0	0,8	0,30
	8	12,5	0,9	13,8	0,9	0,30

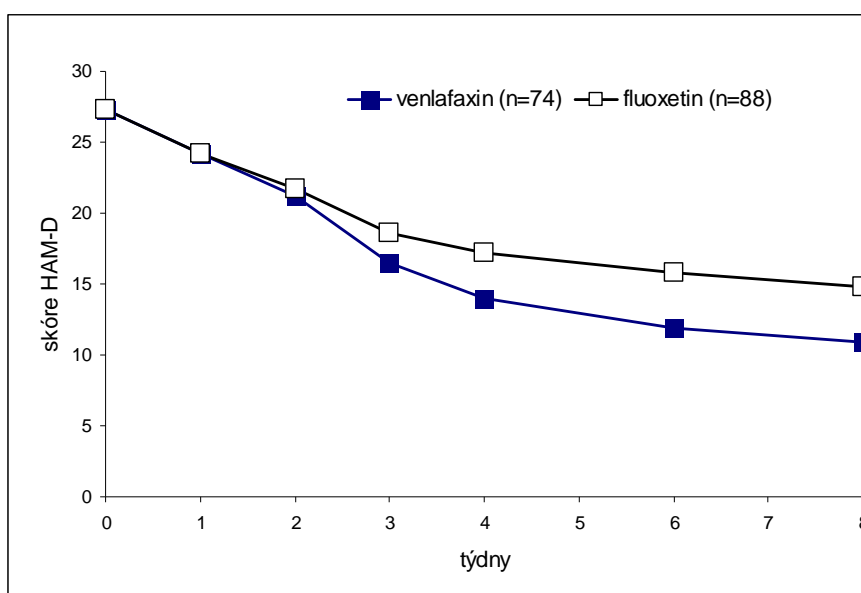
Klinická odpověď dle škály HAM-D byla dosažena 6. týden léčby u 72 % pacientů užívajících venlafaxin a 60 % pacientů užívajících fluoxetin ($p = 0,023$). Trvalá odpověď dle škály HAM-D (celkové skóre) byla dosažena u 52 % venlafaxinem léčených pacientů a u 42 % léčených fluoxetinem ($p = 0,07$). Analýza trvalé odpovědi potvrdila signifikantní ($p = 0,014$; logrank test) rozdíl mezi oběma skupinami ve prospěch venlafaxinu.

Skóre na škále MADRS pokleslo signifikantně ($p \leq 0,05$) ve srovnání s počátečními hodnotami při všech hodnoceních jak ve skupině venlafaxinu, tak ve skupině fluoxetinu. Mezi skupinou venlafaxinu a fluoxetinu v celkovém skóre na škále MADRS nebyly žádné signifikantní rozdíly (viz tab. 4). Mezi jednotlivými typy léčby nebyly prokázány žádné signifikantní rozdíly v klinické odpovědi nebo trvalé odovědi. Stejně tak nebyly signifikantní rozdíly mezi skupinami na škálách CGI-S a CGI-I a to ani v klinické odpovědi nebo trvalé odovědi.

Dále byla provedena analýza celkového skóre a skóre na jednotlivých položkách škály HAM-D v závislosti na dávce venlafaxinu (původní 75 mg nebo zvýšená 150 mg). V nízko dávkových skupinách nebyly zaznamenány signifikantní rozdíly mezi skupinami (viz tab. 5). Naopak ve skupině se zvýšenou dávkou (74 pacientů užívajících venlafaxin a 88 užívajících fluoxetin) byl zaznamenán signifikantní ($p < 0,05$) rozdíl celkového skóre na škále HAM-D ve prospěch venlafaxinu od 3. do 8. týdne studie (obr. 21).

Tab. 5 Průměrné celkové skóre na škále HAM-D u pacientů, kterým byla zvýšena dávka medikace

		venlafaxin (n=74)		fluoxetin (n=88)		p
		průměr	směrodatná odchylka	průměr	směrodatná odchylka	
celkové skóre HAM-D						
počáteční hodnota		27,3		27,3		
týden	1	24,2	0,5	24,2	0,5	0,98
	2	21,2	0,7	21,7	0,6	0,56
	3	16,5	0,8	18,6	0,7	0,047
	4	14	0,9	17,2	0,8	0,007
	6	11,9	1	15,8	0,9	0,004
	8	10,9	1,1	14,8	1	0,007



Obr. 21 Průměrné celkové skóre na škále HAM-D u pacientů, kterým byla zvýšena dávka medikace. Porovnání skupiny venlafaxinu a fluoxetinu. Statisticky signifikantní rozdíl byl 3. týden ($p = 0,047$), 4. týden ($p = 0,007$), 6. týden ($p = 0,004$) a 8. týden léčby ($p = 0,007$)

Z jakéhokoliv důvodu předčasně ukončilo studii 25 % pacientů ze skupiny venlafaxinu a 25 % pacientů ze skupiny imipraminu. Z důvodu nežádoucích účinků předčasně ukončilo studii 9 % pacientů užívajících venlafaxin a 4 % pacientů užívajících fluoxetin. Nedostatečná léčebná odpověď byla důvodem k ukončení studie u 6 % pacientů užívajících venlafaxin a 9 % pacientů užívajících fluoxetin.

Nežádoucí účinky, které se vyskytly během léčby, zaznamenalo 63 % pacientů ze skupiny venlafaxinu a 56 % pacientů ze skupiny fluoxetinu. Nejčastějším vedlejším účinkem byla nauzea – vyskytla se u 28 % pacientů léčených venlafaxinem a 14 % léčených fluoxetinem ($p = 0,003$). Nejvyšší incidence nevolnosti při léčbě venlafaxinem byla 18 %

během prvního týdne, potom rychle klesala na 13 % během druhého týdne s dalším klesáním v čase. Vedlejší účinky anticholinergního typu se vyskytly u 15 % pacientů léčených venlafaxinem a 7 % léčených fluoxetinem. Bolest hlavy, nespavost a třes se vyskytovaly častěji při léčbě fluoxetinem než při léčbě venlafaxinem (12 % vs. 10 %; 8 % vs. 7 %; 7 % vs. 5%). V obou léčebných skupinách nebyly zaznamenány jakékoli klinicky signifikantní změny základních životních funkcí ani laboratorních parametrů. Stejně tak se nevyskytly klinicky signifikantní změny tepové frekvence nebo krevního tlaku ani v jedné z léčebných skupin. Během studie bylo zaznamenáno jedno úmrtí 58 leté ženy, která spáchala sebevraždu po 1. týdnu léčby fluoxetinem.

2.5.2.7 Silvestrone et al., 1999

Srovnání venlafaxinu s prodlouženým uvolňováním (XR) podávaného jednou denně a fluoxetinu u ambulantních pacientů s depresí a úzkostí⁵³

Mírná úzkost se vyskytuje současně alespoň u 65 % pacientů trpících velkou depresí. Deprese s přidruženou úzkostí je spojena s chroničtějším průběhem, slabší odezvou na léčbu a vyšší incidencí relapsu a suicidia než samotná deprese. Pacienti s úzkostí a depresí představují většinu psychiatrických poruch léčených lékaři v primární péči (13 %). V této oblasti jednoduchost dávkovacího režimu a akceptovatelná snášenlivost léčiva jsou důležitými faktory pacientovy compliance a účinnosti léčby.

Charakteristika studie

Tato studie představuje prospektivní, multicentrické, dvojitě slepé, randomizované, placebem kontrolované srovnání účinnosti a bezpečnosti jednou denně podávaného venlafaxinu XR a fluoxetinu u ambulantních pacientů s velkou depresí a přidruženou úzkostí.

Vhodnými pacienty byly osoby ve věku 18 let nebo starší, kteří splnili kritéria DSM-IV pro velkou depresivní poruchu a měli minimální počáteční skóre 20 na prvních 17 položkách škály HAM-D₂₁ s poklesem ne větším než 20 % během skrínigové a úvodní periody. Kromě toho měli minimální skóre 8 na škále Covi a symptomy deprese trvající alespoň jeden měsíc před vstupem do studie.

Vybraní pacienti před vstupem do dvojitě slepé léčebné periody podstoupili jednoduše zaslepené, placebem kontrolované předstudijní zhodnocení trvající 7-10 dní. Pacienti, kteří splnili vstupní kritéria, byli náhodně rozděleni k užívání venlafaxinu XR 75 mg, fluoxetinu 20 mg nebo placebo jednou denně po dobu 13 dnů. Dávku venlafaxinu a fluoxetinu bylo možné zvýšit, pokud to bylo klinicky indikováno ke zvýšení léčebné odpovědi, na 150 mg venlafaxinu nebo 40 mg fluoxetinu 14. den léčby, a na 225 mg venlafaxinu nebo 60 mg fluoxetinu 28. den

léčby. Od 28. dne až do závěru studie zůstaly dávky v rozsahu 75 – 225 mg/den venlafaxinu a 20 – 60 mg/den fluoxetinu. Na konci dvojité slepé periody bylo dávkování venlafaxinu postupně snižováno u pacientů, kteří dostávali dávku 150 – 225 mg/den. Všechny typy medikace včetně placeba byly podávány ve formě kapslí ráno s jídlem. Pacientům bylo umožněno při nespavosti užít chloralhydrát v dávce až 1000 mg nebo zopiclon 7,5 mg jednou denně při ulehnutí, ale jakékoli jiné psychotropní medikace nebyly povoleny. Při nevolnosti byl povolen cisaprid v dávce až 30 mg/den.

Primární proměnné účinnosti bylo konečné skóre na škálách HAM-D, HAM-A a CGI. Sekundární proměnnou bylo skóre na škále Covi, skóre položky depresivní nálada na škále HAM-D, a podíly odpovědí dle CGI-S, HAM-D a HAM-A. Odpověď byla definována jako pokles celkového skóre alespoň o 50 % ve srovnání s počáteční hodnotou na škále HAM-A a HAM-D a skóre 1 nebo 2 na škále CGI-I. Remise byla definována jako konečné skóre ≤ 8 na prvních 17 položkách škály HAM-D mezi pacienty klasifikovanými jako respondéři.

Výsledky

368 pacientů bylo náhodně rozděleno k užívání studijní medikace. Údaje 9 pacientů byly vyloučeny z analýzy účinnosti kvůli chybějícím záznamům hodnocení během léčby. Základní demografické a klinické charakteristiky 359 pacientů zahrnutých do analýzy ITT byly porovnatelné mezi jednotlivými skupinami. Průměrné trvání deprese bylo 117 týdnů u placeba, 109 týdnů u venlafaxinu XR a 128 týdnů u fluoxetinu. Průměrná denní dávka venlafaxinu XR během 2. týdne léčby byla 74,8 mg, během 4. týdne 111,2 mg a během 12. týdne 140,8 mg. Průměrná denní dávka fluoxetinu 2. týden léčby byla 20,1 mg, 4. týden 30,7 mg a 12. týden 39,9 mg. Chloralhydrát nebo zopiclon užívalo 39% pacientů z placebové skupiny, 52 % pacientů ze skupiny venlafaxinu XR a 40 % pacientů ze skupiny fluoxetinu. 11% - 13 % pacientů užívalo antacida nebo jiná léčiva k léčbě peptické ulcerózní choroby.

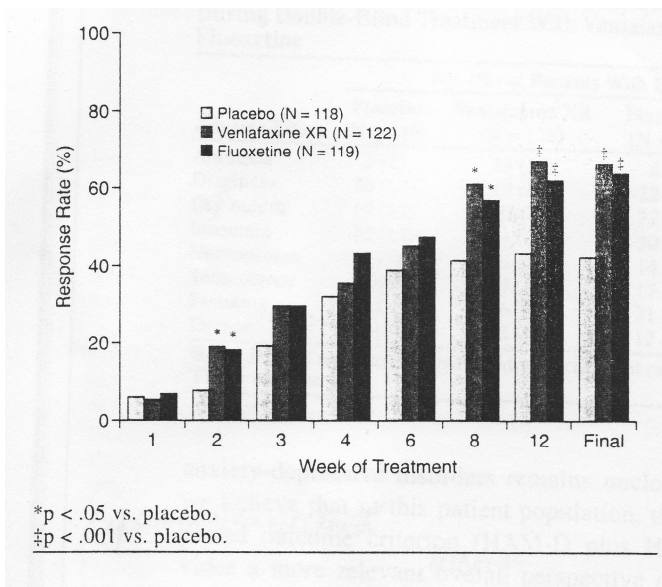
Od 2. do 12. týdne a při konečném hodnocení pokleslo celkové skóre na škále HAM-D signifikantně ($p < 0,05$) ve skupině venlafaxinu a fluoxetinu oproti placebové skupině (viz tab. 6). Na škále HAM-A průměrné skóre pokleslo signifikantně ($p \leq 0,05$) u venlafaxinu XR ve srovnání s placebem 8. a 12. týden léčby a při konečném hodnocení, ale fluoxetin byl signifikantně lepší než placebo jen ve finálním hodnocení. Průměrné skóre na škále CGI-I pokleslo signifikantně ($p < 0,05$) u venlafaxinu XR a fluoxetinu ve srovnání s placebem od 2. do 12. týdne a při konečném hodnocení. Signifikantní ($p < 0,05$) zlepšení bylo zaznamenáno 8., 12. týden a při konečném hodnocení u venlafaxinu XR a fluoxetinu ve srovnání s placebem na položkách škály HAM-D kromě položky „poruchy spánku“. Signifikantní ($p < 0,05$) zlepšení na položce škály HAM-D „kognitivní poruchy“ byly

zaznamenány u venlafaxinu XR a fluoxetinu ve srovnání s placebem už ve 2. týdnu léčby. Venlafaxin XR, ale ne fluoxetin, byl signifikantně lepší než placebo ve 2. týdnu na položce škály HAM-D „depresivní nálada“. Položka „úzkost“ a položka „deprese“ škály HAD a skóre úzkosti škály Covi byly signifikantně ($p < 0,05$) lepší u venlafaxinu XR a fluoxetinu ve srovnání s placebem 8., 12. týden a při konečném hodnocení léčby. Podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály HAM-D byl signifikantně ($p < 0,05$) vyšší ve skupině venlafaxinu XR a fluoxetinu než ve skupině placeba 2., 8., 12. týden a při závěrečném hodnocení (12. týden léčby venlafaxin XR – 67 %, fluoxetin – 62%, placebo – 43 %) (obr. 22). Dle škály HAM-A byl podíl pacientů odpovídajících na léčbu signifikantně ($p < 0,05$) vyšší u venlafaxinu XR než u placeba 3., 8., 12. týden a při konečném hodnocení, ale ve skupině fluoxetinu oproti placebu pouze 3. týden léčby (obr. 23). Ve 12. týdnu léčby bylo signifikantně ($p = 0,037$) více respondérů dle HAM-A ve skupině venlafaxinu XR než ve skupině fluoxetinu. Podíl odpovědí dle CGI-I byl signifikantně ($p < 0,05$) vyšší oproti placebu od 3. týdne u fluoxetinu a od 4. týdne u venlafaxinu XR. Podíl remisí dle škály HAM-D byl signifikantně ($p < 0,05$) vyšší oproti placebu 3., 4., 6., 8. a 12. týden léčby a při závěrečném hodnocení terapie ve skupině venlafaxinu XR a 8. a 12. týden léčby a při závěrečném hodnocení ve skupině fluoxetinu (obr. 24).

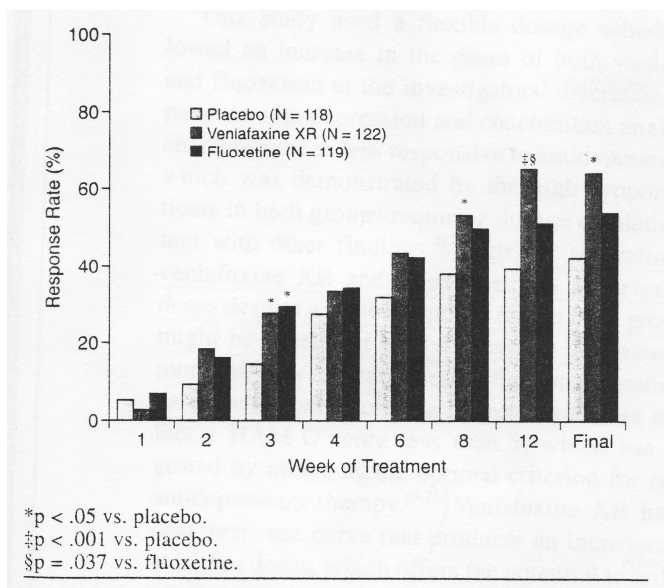
Když byly podíly odpovědí dle škál HAM-D a HAM-A spojeny, byly signifikantně ($p < 0,05$) vyšší ve skupině venlafaxinu XR a fluoxetinu než ve skupině placeba 2., 8. a 12. týden léčby a při konečném hodnocení terapie. Analýza odpovědí podle maximálně předepisovaných dávek byla provedena mezi pacienty, kteří neodstoupili ze studie před 14. dnem léčby. Podíl pacientů, u nichž byla zvýšena dávka byl 81 % ve skupině placeba, 74,4 % ve skupině venlafaxinu XR a 79,7 % ve skupině fluoxetinu. Analýza spojených škál HAM-D a HAM-A odhalila signifikantně ($p < 0,05$) vyšší podíl odpovědí u venlafaxinu XR než u placeba ve dvou skupinách s vyšším dávkováním (obr. 25). Mezi fluoxetinem a placebem v této analýze nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly.

Tab. 6 Průměrné skóre na škálách HAM-D, HAM-A a CGI-I a srovnání mezi skupinami vs. placebem (analýza LOCF)

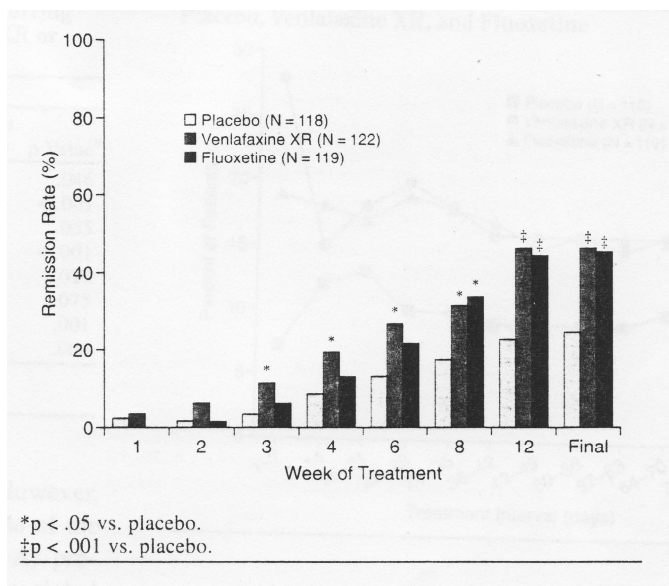
		venlafaxin			p vs. placebo	
		placebo	XR	fluoxetin	venlafaxin	
		(n=118)	(n=122)	(n=119)	XR	fluoxetin
celkové skóre HAM-D						
počáteční hodnota		27,2	27,2	27,2
týden	1	23,7	23,1	22,7	0,33	0,12
	2	21,7	19,3	20,1	0,002	0,043
	3	19,5	17,2	17,6	0,008	0,027
	4	18,0	15,9	16,0	0,028	0,038
	6	16,9	14,5	14,7	0,014	0,026
	8	16,4	13,0	13,4	< ,001	0,004
	12	15,9	11,4	12,2	< ,001	< ,001
konečná hodnota		16,1	11,3	12,0	< ,001	< ,001
celkové skóre CGI-I						
týden	1	3,6	3,3	3,3	0,058	0,036
	2	3,2	2,9	2,9	0,018	0,009
	3	3,1	2,8	2,7	0,014	0,002
	4	2,8	2,5	2,5	0,018	0,016
	6	2,7	2,3	2,3	0,015	0,003
	8	2,7	2,2	2,2	0,004	0,002
	12	2,7	2,0	2,0	< ,001	< ,001
konečná hodnota		2,7	2,0	2,0	< ,001	< ,001



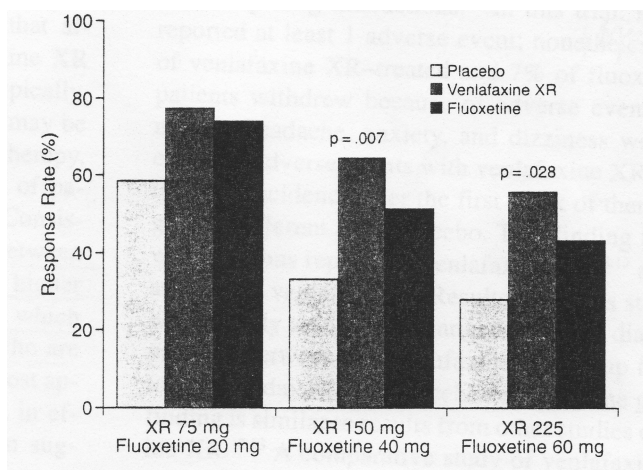
Obr. 22 Podíl odpovědí dle škály HAM-D ve skupině placebo, venlafaxinu XR a fluoxetinu. N – počet pacientů. * p < 0,05 vs. placebo; ‡ p < 0,001 vs. placebo



Obr. 23 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály HAM-A ve skupině placebo, venlafaxinu XR a fluoxetinu. * p < 0,05 vs. placebo; ‡ p < 0,001 vs. placebo; § p = 0,037 vs. fluoxetin



Obr. 24 Podíl pacientů v remisi ve skupině placeba, venlafaxinu XR a fluoxetinu. * p < 0,05 vs. placebo; ‡ p < 0,001 vs. placebo



Obr. 25 Porovnání podílů odpovědí dle škál HAM-D + HAM-A 12. týden léčby u pacientů užívajících placebo, venlafaxin XR a fluoxetin v různých dávkách

Celkem 117 (32 %) pacientů odstoupilo ze studie před jejím závěrem (40 % pacientů užívajících placebo, 29 % pacientů užívajících venlafaxin XR a 26 % pacientů užívajících fluoxetin). Signifikantně ($p < 0,001$) více pacientů ze skupiny placebo (24 %) oproti skupinám s aktivní léčbou (5 %) ukončilo léčbu kvůli nedostatečné odpovědi nebo nedostatečné účinnosti. Kvůli nežádoucím účinkům ukončilo studii 5 % pacientů užívajících placebo, 10 % pacientů užívajících venlafaxin XR a 7 % pacientů užívajících fluoxetin.

Významně častěji se závrať ($p < 0,001$) a pocení ($p = 0,05$) vyskytovaly u pacientů ve skupině venlafaxinu XR než u pacientů užívajících fluoxetin. Závrať, nespavost, pocení, nervozita a anorexie se vyskytovaly signifikantně ($p < 0,05$) častěji u pacientů užívajících venlafaxin než placebo. Insomnie se vyskytovala signifikantně ($p < 0,001$) častěji ve skupině fluoxetinu než placebo. Incidence nevolnosti byla 28 % ve skupině placebo, 41 % ve skupině

venlafaxinu XR a 32 % ve skupině fluoxetinu ($p = 0,094$ venlafaxin vs placebo). Vyšší incidence nevolnosti byla během prvního týdne; nauzea se vyskytovala u 28 % pacientů užívajících venlafaxin XR a 19 % pacientů užívajících fluoxetin, ale incidence nevolnosti ve skupině venlafaxinu XR postupem času rychle klesala a byla srovnatelná s incidencí ve skupině fluoxetinu. Změny krevního tlaku oproti počátečním hodnotám při léčbě venlafaxinem nebo fluoxetinem byly nepatrné a přechodné a nebyly klinicky významné. Potenciálně klinicky významné vzestupy klidového diastolického krevního tlaku byly zaznamenány u 2 % pacientů ve skupině placebo, 3 % pacientů ve skupině venlafaxinu XR a 2 % ve skupině fluoxetinu.

Nežádoucí účinky byly hlavním důvodem pro předčasné ukončení studie u 5 % pacientů užívajících placebo, 10 % pacientů užívajících venlafaxin a 7 % pacientů užívajících fluoxetin. Nauzea, bolest hlavy, úzkost a závrať byly nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k ukončení léčby u 3 % pacientů ze skupiny venlafaxinu a 4 % pacientů ze skupiny fluoxetinu.

Jednou denně podávaný venlafaxin XR byl signifikantně účinnější než placebo při léčbě pacientů s velkou depresí a souběžnou úzkostí a alespoň srovnatelný s fluoxetinem. Srovnání venlafaxinu XR v dávkách nad 75 mg/den a fluoxetinu v dávkách nad 20 mg/den ukázalo vyšší podíl odpovědí ve 12. týdnu léčby u venlafaxinu XR než u fluoxetinu (dle škály HAM-A). Po 1. týdnu léčby byl profil snášenlivosti u venlafaxinu srovnatelný s profilem fluoxetinu.

2.5.2.8 Rudolph et Feiger, 1999

Dvojitě slepá, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie venlafaxinu s pozvolným uvolňováním (XR), podávaného jednou denně, a fluoxetinu při léčbě velké deprese⁴⁸

Charakteristika studie

Do studie byli zahrnuti ambulantní pacienti ve věku 18 let nebo starší, kteří splnili kritéria DSM-IV pro velkou depresivní poruchu, měli symptomy deprese alespoň jeden měsíc před studií a jejich minimální skóre na škále HAM-D₂₁ po vymývací placebové periodě bylo 20. Randomizaci předcházela 4-10 denní jednoduše zaslepená placebová perioda. Pacienti rozdělení do skupin s aktivní léčbou dostávali denně buď 75 mg venlafaxinu XR, nebo 20 mg fluoxetinu, třetí skupina dostávala placebo. Po dvou týdnech léčby měl vyšetřující možnost zvýšit dávku ke zlepšení pacientovy odpovědi na léčbu. Zvýšení dávky znamenalo celkovou denní dávku buď 150 mg venlafaxinu XR nebo 40 mg fluoxetinu. Po dalších dvou týdnech měl + možnost opět zvýšit dávku ke zlepšení odpovědi a to na 225 mg venlafaxinu XR nebo

60 mg fluoxetinu denně. Vyšetřující lékař mohl dávku snížit kdykoliv během studie kvůli zlepšení snášenlivosti, ale po prvním týdnu léčby dvojitě slepé fáze byla povolena minimální denní dávka venlafaxinu XR 75 mg a fluoxetinu 20 mg. Po skončení 8-týdenní dvojitě slepé fáze byla pacientům s vyššími než minimálními dávkami postupně snižována dávka po dobu až dvou týdnů.

Jako primární proměnné účinnosti byly vybrány: konečné celkové skóre na škále HAM-D₂₁, konečné skóre na položce „depresivní nálada“ škály HAM-D, konečné celkové skóre na škále MADRS a na škále CGI. Navíc bylo také použito celkové konečné skóre na škále HAM-A ke zjištění zlepšení symptomů úzkosti doprovázející depresi.

Výsledky

301 pacientů (15-35 pacientů/1 centrum) bylo náhodně rozděleno k dvojitě slepé léčbě. 6 z nich bylo vyloučeno z ITT analýzy kvůli chybějícím údajům o hodnocení účinnosti během léčebné periody nebo do tří dnů od jejich poslední dávky léčebné medikace. Celkem do analýzy ITT bylo zahrnuto 295 pacientů. Mezi léčenými skupinami nebyly žádné statisticky významné rozdíly základních demografických a klinických charakteristik. 24 % randomizovaných pacientů někdy v minulosti užívalo fluoxetin a 2 % už dříve užívala venlafaxin nebo venlafaxin XR. Tito pacienti byli rovnoměrně rozděleni ve všech třech léčebných skupinách. Ačkoli jejich odpověď na předchozí léčbu nebyla zaznamenána, 2/3 pacientů užívaly tyto léky po dobu tří po sobě jdoucích měsíců nebo déle. Během 4.- 8. týdne byla průměrná denní dávka venlafaxinu 175 mg a fluoxetinu 47 mg.

Skóre hodnotící tíži deprese se snížilo v každé ze tří léčených skupin. Největší zlepšení bylo pozorováno ve skupině venlafaxinu XR a nejmenší ve skupině placebo. Tab. 7 znázorňuje závěrečné průměrné hodnoty (8. týden) a 95% konfidenční intervaly primárních hodnotících škál a položky "depresivní nálada" na škále HAM-D, a to jak pro analýzu OC, tak pro analýzu LOCF, a také *p* hodnoty pro párová srovnání rozdílů mezi skupinami s aktivní léčbou a placebovou skupinou. Každé z rozdílů mezi venlafaxinem XR a placebem bylo statisticky významné, zatímco mezi fluoxetinem a placebem byl statisticky významný pouze jeden rozdíl. Navíc venlafaxin XR vykazoval statisticky signifikantně nižší průměrné celkové skóre na škále MADRS při analýze OC než fluoxetin ($p = 0,048$).

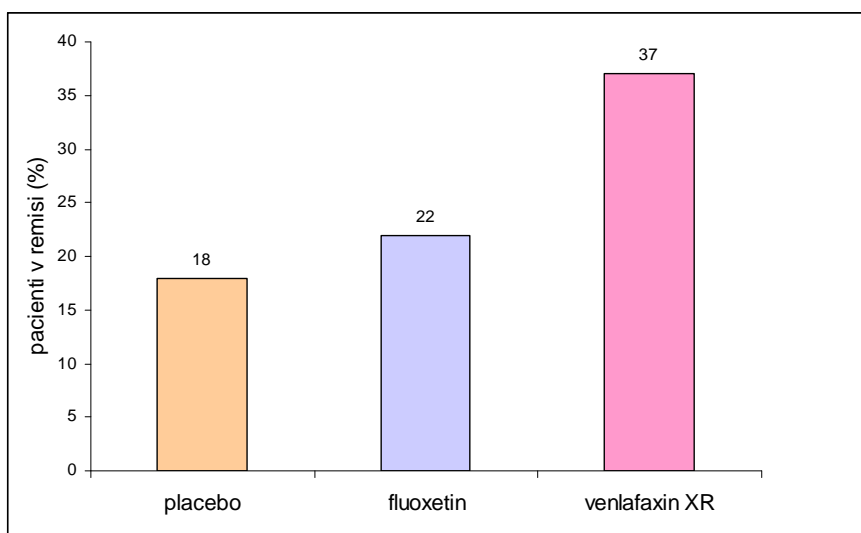
Podíly odpovědí v závěru léčby byly nejvyšší ve skupině venlafaxinu XR a nejnižší ve skupině placebo. 8. týden léčby byly dle analýzy LOCF podíly odpovědí založené na celkovém skóre na škále HAM-D 57 % ve skupině venlafaxinu, 50 % ve skupině fluoxetinu a 42 % ve skupině placebo. Podíly odpovědí založené na celkovém skóre na škále MADRS byly 58 % ve skupině venlafaxinu, 51 % ve skupině fluoxetinu a 39 % ve skupině placebo.

Podíl odpovídajících pacientů dle škály CGI-I byl 71 % ve skupině venlafaxinu, 62 % ve skupině fluoxetinu a 52 % ve skupině placebo. Podíl pacientů, kteří dosáhli plné remise (celkové skóre 7 nebo méně na škále HAM-D na konci léčby) byl 37 % ve skupině venlafaxinu, 22 % ve skupině fluoxetinu a 18 % v placebové skupině (obr. 26). Rozdíly v podílech remisí mezi skupinou venlafaxinu XR a každou z dalších dvou léčebných skupin byly statisticky signifikantní ($p < 0,05$).

Největšího zlepšení skóre úzkosti na škále HAM-A se dosáhlo ve skupině venlafaxinu XR. V 8. týdnu léčby při analýze OC (ale ne při analýze metodou LOCF) byl rozdíl mezi venlafaxinem XR a placebem statisticky významný. Statistické významnosti dosáhl také rozdíl mezi venlafaxinem XR a fluoxetinem.

Tab. 7 Výsledky hodnocení v závěru studie (8. týden)

	skupina	počet pacientů	průměrné skóre (95% CI)	p	
				venlafaxin XR vs placebo	fluoxetin vs placebo
<i>Analýza LOCF</i>					
<i>celkové skóre</i>					
HAM-D	placebo	97	14,8 (13,2 - 16,4)	0,052	0,611
	venlafaxin XR	95	12,5 (10,8 - 14,1)		
	fluoxetin	103	14,2 (12,6 - 15,8)		
MADRS	placebo	97	16,9 (14,8 - 18,9)	0,013	0,474
	venlafaxin XR	95	13,1 (11,0 - 15,2)		
	fluoxetin	103	15,8 (13,8 - 17,8)		
CGI	placebo	97	3,1 (2,9 - 3,4)	0,010	0,195
	venlafaxin XR	95	2,7 (2,4 - 2,9)		
	fluoxetin	103	2,9 (2,7 - 3,1)		
HAM-D, položka depresivní nálada	placebo	97	1,6 (1,4 - 1,9)	0,002	0,044
	venlafaxin XR	95	1,1 (0,9 - 1,3)		
	fluoxetin	103	1,3 (1,1 - 1,5)		
<i>Analýza OC</i>					
<i>celkové skóre</i>					
HAM-D	placebo	72	13,8 (12,1 - 15,6)	0,007	0,419
	venlafaxin XR	72	10,4 (8,6 - 12,2)		
	fluoxetin	68	12,8 (11,0 - 14,6)		
MADRS	placebo	71	15,7 (13,5 - 17,9)	0,002	0,246
	venlafaxin XR	72	10,5 (8,2 - 12,7)		
	fluoxetin	68	13,8 (11,5 - 16,1)		
CGI	placebo	72	3,0 (2,7 - 3,2)	0,003	0,140
	venlafaxin XR	72	2,3 (2,0 - 2,6)		
	fluoxetin	68	2,7 (2,4 - 3,0)		
HAM-D, položka depresivní nálada	placebo	72	1,5 (1,2 - 1,7)	0,001	0,064
	venlafaxin XR	72	0,9 (0,6 - 1,1)		
	fluoxetin	68	1,1 (0,9 - 1,4)		



Obr. 26 Podíl remisí na škále HAM-D při závěrečném hodnocení (LOCF). Remise je definována jako celkové skóre na škále HAM-D ≤ 7

232 pacientů dokončilo osmítýdenní studii včetně 79 % pacientů v placebové skupině, 81 % pacientů ve skupině venlafaxinu XR a 72 % pacientů ve skupině fluoxetinu. Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu kvůli nežádoucím účinkům, činil 6 % ve skupině venlafaxinu XR, 9 % ve skupině fluoxetinu a 1 % ve skupině placebo (viz tab. 8). Závrať jako nežádoucí účinek, který byl důvodem pro ukončení léčby, byl uváděn nejčastěji pacienty léčenými venlafaxinem XR (2 pacienti) a vyrážka a kopřivka jako nežádoucí účinky, které vedly k odstoupení ze studie, byly nejčastější ve skupině fluoxetinu (3 pacienti). Více pacientů ukončilo léčbu kvůli nedostatečné odpovědi ze skupiny placebo (11 %) než ze skupiny s aktivní léčbou (ze skupiny venlafaxinu XR – 3 % a ze skupiny fluoxetinu 7 %).

Tab. 8 Primární důvody předčasného ukončení studie (%)

důvod	placebo (n = 98)	venlafaxin XR (n = 100)	fluoxetin (n = 103)
jakýkoliv	21	19	28
nedostatečná odpověď	11	3	7
nežádoucí účinek	1	6	9
jiný	9	10	13

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky ve skupině venlafaxinu XR ($p < 0,05$ ve srovnání s placebem) byly nauzea a závrať; nauzea a průjem byly nejčastěji hlášeny ve skupině fluoxetinu ($p < 0,05$ ve srovnání s výskytem průjmu v placebové skupině).

2.5.2.9 De Nayer et al., 2002

Venlafaxin ve srovnání s fluoxetinem u ambulantních pacientů s depresí provázenou úzkostí¹⁵

Charakteristika studie

Do studie byli zahrnuti muži a ženy ve věku 18-70 let, jejichž počáteční skóre na škále HAM-D₂₁ se pohybovalo mezi 18-25 včetně a počáteční skóre na škále Covi bylo minimálně 8; zároveň jejich deprese měla být mírného stupně. Vhodní pacienti byli náhodně rozděleni k užívání venlafaxinu 75 mg/ den (37,5 mg dvakrát denně) nebo fluoxetinu 20 mg/den (20 mg jednou denně ráno + placebo jednou denně večer) dvojitě slepým způsobem po dobu 12 týdnů. Pokud ve 2. týdnu léčby byl pokles na škále HAM-D nižší než 40 % nebo skóre pacienta na škále HAM-D bylo vyšší než 11, byla zvýšena dávka venlafaxinu na 150 mg/den (75 mg dvakrát denně) nebo fluoxetinu na 40 mg/den (20 mg dvakrát denně) k optimalizaci terapeutické odpovědi. Zvýšení dávek bylo prováděno v obou skupinách kvůli ekvivalenci, ačkoli je známo, že u fluoxetinu nevede zvýšení dávek ke zvýšení terapeutické odpovědi. Nejvyšší možné podávané dávky studijní medikace byly ponechány až do závěru studie nebo do začátku jednotýdenní periody, při níž byly dávky postupně snižovány. Rozhodnutí snížit dávku u pacientů pociťujících nežádoucí účinky bylo založeno na snášenlivosti pacientů nebo klinickém posouzení lékaře.

Stav pacienta byl hodnocen pomocí škál HAM-D, MADRS, CGI a Covi. Analýza byla provedena formou ITT. Hodnocení účinnosti při ukončení studie bylo založeno na analýze LOCF zahrnutím všech pacientů, hodnocení účinnosti v průběhu studie proběhlo pouze analýzou OC. Primární proměnné účinnosti byly konečné celkové skóre na škálách MADRS, HAM-D a CGI.

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 146 pacientů na 14 psychiatrických centrech v Belgii. 73 pacientů bylo náhodně rozděleno k užívání venlafaxinu a 73 k užívání fluoxetinu, z nich do analýzy populace bylo zahrnuto 64, resp. 67 pacientů. U 9 pacientů ze skupiny venlafaxinu a 6 pacientů ze skupiny fluoxetinu nebyly získány žádné údaje během užívání medikace nebo do tří dnů od ukončení užívání léčiva. V obou skupinách se nacházelo více žen než mužů (71,2 % ve skupině venlafaxinu a 65,8 % ve skupině fluoxetinu). U pacientů léčených venlafaxinem byl průměrný věk 41,6 let, ve skupině fluoxetinuse průměrný věk pohyboval okolo 43,9 let. Většina pacientů byla mírně až značně nemocná podle počátečního skóre CGI. Obě skupiny byly srovnatelné co se týče tíže deprese. Celkem 72,6 % pacientů užívajících

venlafaxin a 68,5 % užívajících fluoxetin už mělo zkušenost s léčbou antidepresivy. Průměrné skóre před započítím léčby na škále MADRS bylo 28 v obou léčebných skupinách, na škále HAM-D bylo 23 ve skupině venlafaxinu a 23,1 ve skupině fluoxetinu; na škále Covi 8,2 resp. 8,3.

Statisticky signifikantně vyšší pokles průměrného celkového skóre na škále MADRS byl 2. týden léčby a při ukončení terapie ve srovnání s počáteční hodnotou pozorován ve skupině pacientů léčených venlafaxinem oproti skupině léčené fluoxetinem s průměrným poklesem 17,5 při ukončení léčby oproti počátku (SD 9,6), resp. 12,6 (SD 10,1) ($p = 0,0035$; 95 % CI: 1,68 - 8,34). Rozdíly ve změnách průměrného celkového skóre ve srovnání s počátečními hodnotami mezi oběma skupinami nebyly při dalších hodnoceních signifikantní. Podíl pacientů se skóre 0 položky "suicidální úmysly" na škále MADRS ze zvýšil ze 17,2 % na počátku léčby na 70,3 % při závěrečném hodnocení u pacientů užívajících venlafaxin a z 23,9 % na 62,7 % u pacientů užívajících fluoxetin; rozdíl mezi skupinami byl statisticky signifikantní ($p = 0,164$). Podíl odpovědí dle MADRS při ukončení terapie byl 75 %, resp. 49,3 % ve skupině venlafaxinu, resp. fluoxetinu ($p = 0,001$).

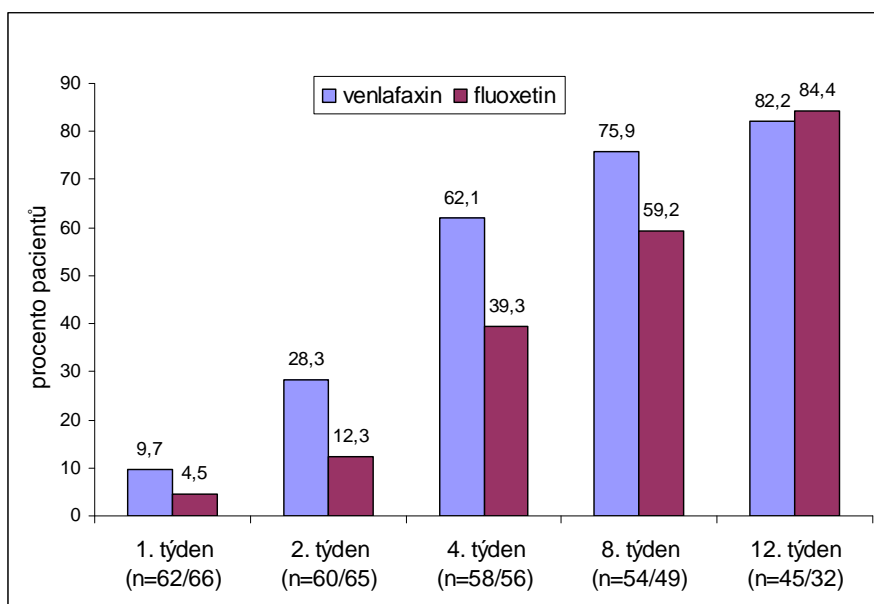
Podobné výsledky byly pozorovány u změn celkového skóre na škále HAM-D, s průměrným poklesem oproti počátečním hodnotám při závěrečné vizitě 14,4 (SD 7,6) ve skupině venlafaxinu a 10,4 (SD 8,6) ve skupině fluoxetinu ($p = 0,0048$; 95% CI: 1,68-6,26). Ve 2. týdně léčby (při analýze OC) se celkové skóre HAM-D zlepšilo signifikantně více u pacientů léčených venlafaxinem ve srovnání s pacienty léčenými fluoxetinem ($p = 0,0058$). Rozdíl ve změnách průměrného celkového skóre HAM-D oproti počátku mezi oběma skupinami nebyl při ostatních vizitách signifikantní. Podíl pacientů se skóre 0 na položce "suicidální úmysly" škály HAM-D se zvýšil z 26,6 % na začátku studie k 82,8 % při závěrečném hodnocení ve skupině venlafaxinu a z 34,3 % na 76,1 % ve skupině fluoxetinu ($p = 0,187$). Podíl odpovědí dle škály HAM-D při závěrečném hodnocení byl 71,9 %, resp. 49,3 % ve skupině venlafaxinu, resp. fluoxetinu ($p = 0,008$), také 2. týden léčby (OC) byl statisticky významně lepší venlafaxin (28,3 vs. 12,3 %; $p = 0,018$).

Při závěrečném hodnocení se statisticky významně více zlepšily ve skupině venlafaxinu než ve skupině fluoxetinu tyto položky na škále HAM-D: depresivní nálada (73 vs. 59 %), úzkost (56 vs. 40 %), agitace (63 vs. 38 %) a poruchy spánku (50 vs. 28 %).

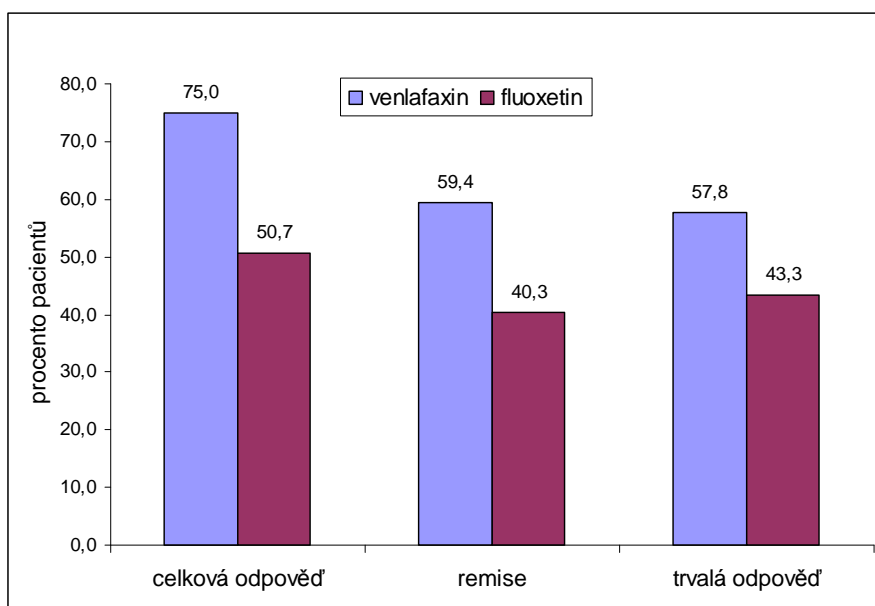
Podíl pacientů se skóre 1 nebo 2 na škále CGI-I při závěrečném hodnocení byl 79,9 % pro skupinu venlafaxinu a 59,7 % pro skupinu fluoxetinu ($p = 0,016$). Skupina venlafaxinu také vykazovala při závěrečné vizitě větší zlepšení průměrného skóre CGI než skupina fluoxetinu, ale rozdíl nebyl statisticky signifikantní ($p = 0,073$).

Na konci studie byla zaznamenána celková odpověď u 75,0 % pacientů užívajících venlafaxin a 50,7 % pacientů užívajících fluoxetin ($p = 0,004$), trvalá odpověď byla zaznamenána u 57,8 %, resp. 43,3 % pacientů ($p = 0,122$). Signifikantně větší podíl pacientů ($p = 0,028$) v remisi byl na konci studie po léčbě venlafaxinem (59,4 %), než po léčbě fluoxetinem (40,3 %) ($p = 0,028$). Obr. 27 představuje podíl pacientů s odpovědí na léčbu dle škály HAM-D od 1. do 12. týdne studie (analýza OC). Obr. 28 znázorňuje podíl pacientů s celkovou odpovědí, v remisi a s trvalou odpovědí při závěrečném hodnocení (LOCF).

Značně méně pacientů (OC) užívajících venlafaxin (37,1 %) vyžadovalo zvýšení dávky ve 2. týdně léčby ve srovnání s pacienty užívajícími fluoxetin (52,9 %). U těch pacientů, kteří dostávali vyšší dávky, byla účinnost, hodnocena celkovým podílem odpovědí, opět vyšší ve skupině venlafaxinu než ve skupině fluoxetinu: 69,2 % resp. 43,2 %.



Obr. 27 Odpověď na léčbu dle škály HAM-D: procento pacientů s alespoň 50% poklesem na škále HAM-D ve srovnání s počátečními hodnotami (analýza OC). n - počet pacientů ve skupině venlafaxinu/fluoxetinu; statisticky signifikantní rozdíl byl dosažen 2. týdně léčby ($p = 0,018$)



Obr. 28 Procento pacientů s odpovědí /v remisi/ s trvalou odpovědí při závěrečném hodnocení (analýza LOCF)

32,9 % (24 ze 73) pacientů randomizovaných k užívání venlafaxinu a 39,7 % (29 ze 73) pacientů randomizovaných k užívání fluoxetinu předčasně ukončilo studii. Běžné důvody pro ukončení studie byly výskyt nežádoucích účinků (11 % pacientů ve skupině venlafaxinu a 12,3 % pacientů ve skupině fluoxetinu) a nedostatečná odpověď (6,8 % pacientů ve skupině venlafaxinu a 13,7 % pacientů ve skupině fluoxetinu).

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky byly ve skupině venlafaxinu bolest hlavy, průjem a nauzea a ve skupině fluoxetinu nespavost, dyspepsie, nauzea, úzkost a nervozita. Venlafaxin i fluoxetin byly dobře snášeny ve všech podávaných dávkách a nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky, které se vyskytly během léčby byly nauzea (28,6 % pacientů užívajících venlafaxin a 21,4 % pacientů užívajících fluoxetin) a bolest hlavy (8,6 % pacientů užívajících venlafaxin a 11,4 % pacientů užívajících fluoxetin). Celkem 55,7 % (39 ze 70) ve skupině venlafaxinu a 67,1 % (47/70) ve skupině fluoxetinu zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek a zdá se, že u většiny z těchto pacientů byly tyto nežádoucí účinky spojeny s léčbou. V průběhu studie nebyly pozorovány žádné klinicky signifikantní změny systolického a diastolického krevního tlaku a tepové frekvence. Celkem 6,8 % resp. 9,6 % pacientů randomizovaných k užívání venlafaxinu, resp. fluoxetinu, zaznamenalo vzrůst nebo pokles hmotnosti o více než 7 % hodnoty před léčbou.

Časné klinické zlepšení u venlafaxinu naznačuje rychlejší nástup účinku než u fluoxetinu, přičemž obě léčiva byla podávána v obvyklých denních dávkách. Zdá se, že venlafaxin je účinnější než fluoxetin v léčbě depresivních příznaků provázených úzkostí se statisticky signifikantně vyššími podíly pacientů, kteří dosáhli odpovědi nebo remise při

terapii venlafaxinem. Hodnocení remise (skutečné absence symptomů), která je přísnějším měřením účinnosti, také potvrdilo, že venlafaxin je významně lepší než fluoxetin.

Časný nástup klinického účinku spojený s nižším výskytem nežádoucích účinků a menším podílem předčasného ukončení studie ve skupině venlafaxinu v porovnání se skupinou fluoxetinu, naznačuje potenciální výhodu pro toto antidepresivum a jeho užitečnost jako léku první volby.

2.5.2.10 Mehtonen et al., 2000

Randomizované dvojitě slepé srovnání venlafaxinu a sertralinu u ambulantních pacientů s velkou depresivní poruchou³⁶

Charakteristika studie

Tato 8-týdenní randomizovaná dvojitě slepá multicentrická studie porovnávala účinnost a snášenlivost venlafaxinu a sertralinu u ambulantních pacientů s velkou depresí.

Pacienti ve věku 18-65 let byli zařazeni do studie, pokud dosáhli kritérií dle DSM-IV pro velkou depresivní poruchu, měli minimální skóre 18 na škále HAM-D₂₁ před začátkem studie s poklesem ne větším než 20 % mezi počátečním stanovením a stanovením při skríningu, a jejich symptomy deprese trvaly alespoň 14 dní před vstupem do studie.

Pacienti, kteří splnili vstupní kritéria byli náhodně rozděleni k užívání buď 37,5 mg venlafaxinu dvakrát denně nebo sertralinu 50 mg jednou denně ráno a placebo večer. 15. den studie mohla být dávka zvýšena na 75 mg venlafaxinu dvakrát denně nebo 50 mg sertralinu dvakrát denně, dle uvážení ošetřujícího lékaře, pokud to bylo klinicky indikováno ke zlepšení odpovědi. Pacienti mohli kromě studijní medikace užívat oxazepam (30 až 75 mg/den) nebo temazepam (až 20 mg/den) při nespavosti.

Hodnocení bylo provedeno pomocí škál HAM-D₂₁, MADRS a CGI. K hodnocení bezpečnosti a snášenlivosti byla použita škála UKU („Utvalg for Kliniske Undersogelser, Side Effect Rating Scale“). Primární proměnné účinnosti byly skóre na škále HAM-D, MADRS, CGI-S. Celková odpověď byla definována jako odpověď na škále HAM-D nebo MADRS plus odpověď dle škály CGI. Remise byla definována jako skóre na škále HAM-D < 10. Analýza účinnosti byla provedena modifikovaným ITT způsobem.

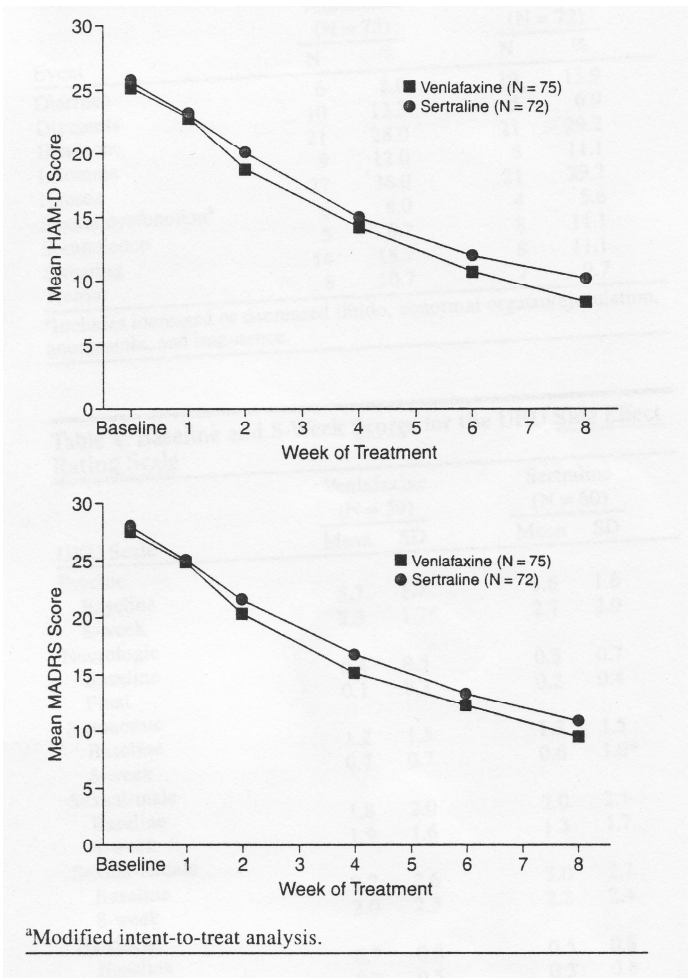
Výsledky

Pacienti byli náhodně rozděleni k užívání venlafaxinu (75 pacientů) nebo sertralinu (72 pacientů).

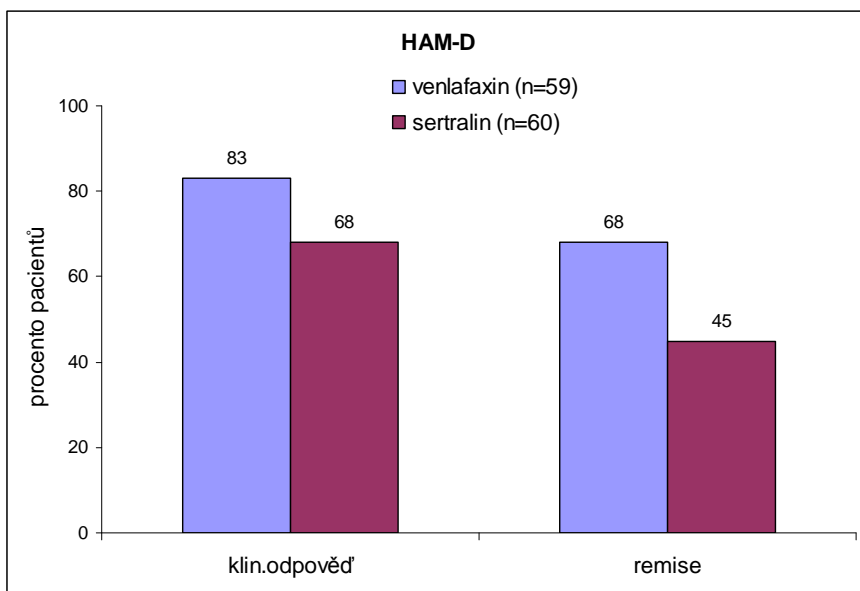
Signifikantní ($p < 0,05$) snížení průměrného skóre na škále HAM-D a MADRS v 8. týdnu studie oproti počátečním hodnotám bylo zaznamenáno jak ve skupině venlafaxinu, tak ve skupině sertralinu (obr. 29). V žádném z hodnocení nebyly pozorovány signifikantní změny mezi skupinami. Podobně signifikantní změny ($p < 0,05$) skóre CGI-S oproti počátečním hodnotám byly zaznamenány v 8. týdnu léčby, ale nebyly pozorovány významné rozdíly mezi skupinami.

Po 6 týdnech léčby byla odpověď, tj. pokles o ≥ 50 % na škále HAM-D, zaznamenána u 74 % (45/61) pacientů užívajících venlafaxin a 59 % (38/65) pacientů užívajících sertralin ($p = 0,04$). Tento rozdíl přetrvával až do 8. týdne, kdy 83 % (49/59) pacientů léčených venlafaxinem a 68 % (41/60) pacientů léčených sertralinem bylo pokládáno za respondéry ($p = 0,05$) (obr. 30). Podobně signifikantně více pacientů ve skupině venlafaxinu (68 %; 40/59) než ve skupině sertralinu (45 %; 27/60) dosáhlo remise (HAM-D skóre < 10) v 8. týdnu léčby ($p = 0,008$) (obr. 30). Žádné signifikantní změny nebyly zaznamenány v podílech odpovědí na škále MADRS ($p = 0,581$) a CGI ($p = 0,332$). Celkové odpovědi 6. týden léčby dosáhlo 77 % (47/61) pacientů užívajících venlafaxin a 57 % (37/65) pacientů užívajících sertralin ($p = 0,01$) a 81 % (48/59) pacientů užívajících venlafaxin a 75 % (45/60) užívajících sertralin 8. týden léčby ($p = 0,430$). Trvalá odpověď byla zaznamenána u 70 % (49/70) pacientů ze skupiny venlafaxinu a 59 % (41/69) pacientů ze skupiny sertralinu ($p = 0,184$).

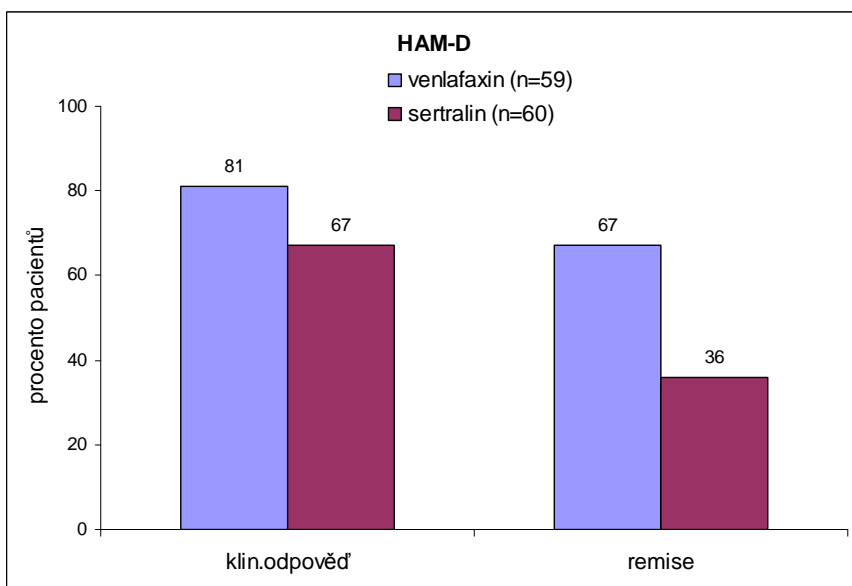
Po dvou týdnech léčby byla u 52 % pacientů užívajících venlafaxin a 64 % pacientů užívajících sertralin zvýšena dávka medikace na 150 mg/den venlafaxinu a 100 mg/den sertralinu. Podíl odpovědí dle škály HAM-D mezi pacienty, kterým byla zvýšena dávka medikace, byl 81 % (29/36) u venlafaxinu a 67 % (26/39) u sertralinu (obr. 31). Podíl remisí mezi pacienty, kterým byla zvýšena dávka, byl 67 % (24/36) u venlafaxinu a 36 % (14/39) u sertralinu v 8. týdnu léčby ($p < 0,05$).



Obr. 29 Průměrné skóre na škálách HAM-D a MADRS při každém hodnocení. Modifikovaná analýza ITT



Obr. 30 Podíl odpovědí a podíl remisí dle škály HAM-D 8. týden léčby venlafaxinem a sertralinem. Odpověď definována jako pokles skóre na škále ≥ 50 %; remise jako skóre na škále < 10 . Rozdíly jsou statisticky signifikantní ($p \leq 0,05$)



Obr. 31 Podíl odpovědí a podíl remisí na škále HAM-D 8. týden léčby venlafaxinem nebo sertralinem u pacientů, kterým byla zvýšena dávka medikace. Rozdíl v podílu remisí je statisticky signifikantní ($p < 0,05$)

16 pacientů (21 %) užívajících venlafaxin a 12 pacientů (17 %) užívajících sertraline předčasně ukončilo léčbu. Nejčastějšími důvody pro ukončení léčby před závěrem studie byly nežádoucí účinky a nedostatečná odpověď. Kvůli nežádoucím účinkům odstoupilo ze studie 12 (16 %) účastníků léčených venlafaxinem a 5 účastníků (7 %) léčených sertralinem. Kvůli nedostatečné odpovědi ukončilo léčbu 6 pacientů (8 %) ze skupiny venlafaxinu a 4 pacienti (6 %) ze skupiny sertralinu.

Nejčastějšími nežádoucími příhodami spojenými s léčbou u venlafaxinu byly nauzea, bolest hlavy a pocení a u sertralinu nauzea, bolest hlavy a průjem. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly mezi skupinami ve výskytu nežádoucích účinků. Nejčastějším nežádoucím účinkem způsobujícím přerušeni léčby byla nauzea (8 %) ve skupině venlafaxinu a úzkost (4 %) ve skupině sertralinu. Žádné klinicky relevantní změny tepové frekvence, krevního tlaku nebo hmotnosti nebyly zaznamenány ani u venlafaxinu ani u sertralinu.

Toto byla první publikovaná dvojitě slepá, randomizovaná studie srovnávající venlafaxin a sertralin v léčbě velké deprese. Výsledky ukazují, že léčiva venlafaxin i sertralin byla účinná v léčbě ambulantních pacientů s velkou depresí. Nicméně venlafaxin byl signifikantně účinnější než sertralin v dosahování odpovědi dle škály HAM-D při podávání ve srovnatelných dávkách. Dále venlafaxin navozoval remisi, definovanou jako skóre na škále HAM-D nižší než 10, u signifikantně více pacientů než sertralin. Mezi pacienty, kteří zvýšili svoji dávku venlafaxinu (na 150 mg/den) nebo sertralinu (na 100 mg/den), byl podíl remisí signifikantně vyšší ve skupině venlafaxinu; přibližně dvakrát více pacientů, kteří zvýšili svoji dávku, dosáhlo remise ve skupině venlafaxinu.

2.5.2.11 Poirier et Boyer, 1999

Venlafaxin a paroxetin u deprese rezistentní na léčbu. Dvojitě slepé, randomizované srovnání³⁹

Charakteristika studie

Tato dvojitě slepá, randomizovaná, multicentrická studie, která proběhla ve Francii, měla za cíl porovnat účinnost a bezpečnost venlafaxinu a paroxetinu u pacientů s nechronickou depresí (trvajícím méně než osm měsíců), rezistentní na léčbu.

Vhodnými kandidáty byli ambulantní nebo hospitalizovaní pacienti ve věku 18-60 let, kteří splnili kritéria DSM-III-R pro velkou depresi, jejichž deprese byla stará 8 nebo méně měsíců a kteří dosáhli skóre alespoň 18 na škále HAM-D₁₇. Navíc bylo požadováno, aby pacienti měli v anamnéze rezistenci ke dvou předchozím antidepressivním léčbám současné epizody.

Pacienti byli náhodně rozděleni do léčebných skupin v blocích po čtyřech na každé centrum. Venlafaxin byl zpočátku podáván v dávce 37,5 mg dvakrát denně 1. a 2. den; 3. a 4. den byla dávka zvýšena na 150 mg/den; 5. až 7. den byla podávána dávka 200 mg/den a 8.-9. den dávka 200 nebo 250 mg/den. 10.-28. den byla dávka venlafaxinu ponechána na 200 nebo 300 mg/den dle odpovědi a snášlivosti. Paroxetin byl podáván 1.-4. den v dávce 20 mg/den, 5.-7. den byla dávka zvýšena na 30 mg/den a ponechána na 30 nebo 40

mg/den ve dnech 8.-28. dle odpovědi a snášenlivosti. Po 28. dni byla dávka obou léčiv dle uvážení vyšetřujícího buď ponechána nebo postupně snižována po dobu jednoho týdne.

Primárním cílovým parametrem bylo konečné skóre (28. den) na škále HAM-D₁₇. Odpověď byla definována jako pokles HAM-D skóre 28. den studie o více než 50 % ve srovnání s počátečními hodnotami a zároveň skóre 1 nebo 2 na škále CGI-I. Remise byla definována jako skóre HAM-D > 10 při posledním hodnocení (28. den studie).

Výsledky

Do studie bylo zahrnuto celkem 123 pacientů, 61 z nich užívalo venlafaxin a 62 paroxetin. Do ITT a LOCF analýzy bylo přijato 121 pacientů. Analýza OC zahrnovala 52 pacientů užívajících venlafaxin a 55 užívajících paroxetin. V základních demografických a klinických charakteristikách pacientů nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly mezi oběma skupinami. Souběžnou medikaci užívalo 53 ze 61 pacientů ve skupině venlafaxinu a 50 ze 62 pacientů ve skupině paroxetinu. TCA užívalo před touto epizodou 69 % pacientů léčených venlafaxinem a 73 % pacientů léčených paroxetinem, zatímco SSRI užívalo 66 % pacientů léčených venlafaxinem a 65 % pacientů léčených paroxetinem. Průměrná denní dávka venlafaxinu byla 269,0 mg (SD = 46,7) a paroxetinu 36,3 mg (SD = 4,9). Dávka byla 7. den zvýšena u 69 % pacientů užívajících venlafaxin a u 63 % pacientů užívajících paroxetin.

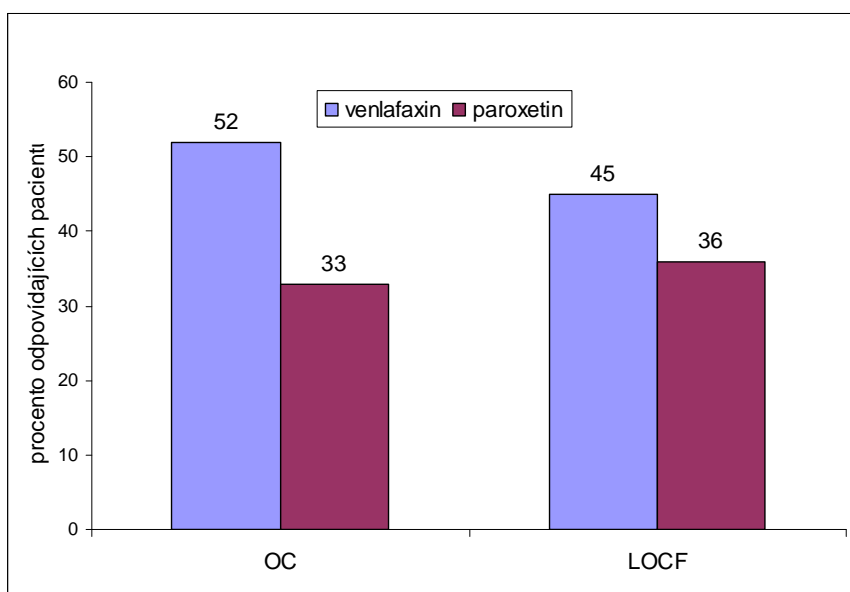
Signifikantní rozdíl byl pozorován mezi venlafaxinem a paroxetinem v podílu odpovědí. Podíl odpovědí při analýze OC byl 4.týden léčby 52 % ve skupině venlafaxinu vs. 33 % ve skupině paroxetinu ($p = 0,044$, χ^2 test, d.f. = 1) (obr. 32). V analýze LOCF byl podíl odpovědí 45 % ve skupině venlafaxinu vs. 36 % ve skupině paroxetinu ($p = 0,07$, χ^2 test, d.f. = 1).

Signifikantní rozdíl mezi skupinami byl také pozorován v podílu remisí. Při analýze OC byl podíl remisí (skóre HAM-D < 10) 4.týden 42 % u venlafaxinu vs. 20 % u paroxetinu ($p = 0,01$, χ^2 test, d.f. = 1); při analýze LOCF byl podíl remisí 37 % u venlafaxinu vs. 18 % u paroxetinu ($p = 0,02$, χ^2 test, d.f. = 1) (obr. 33).

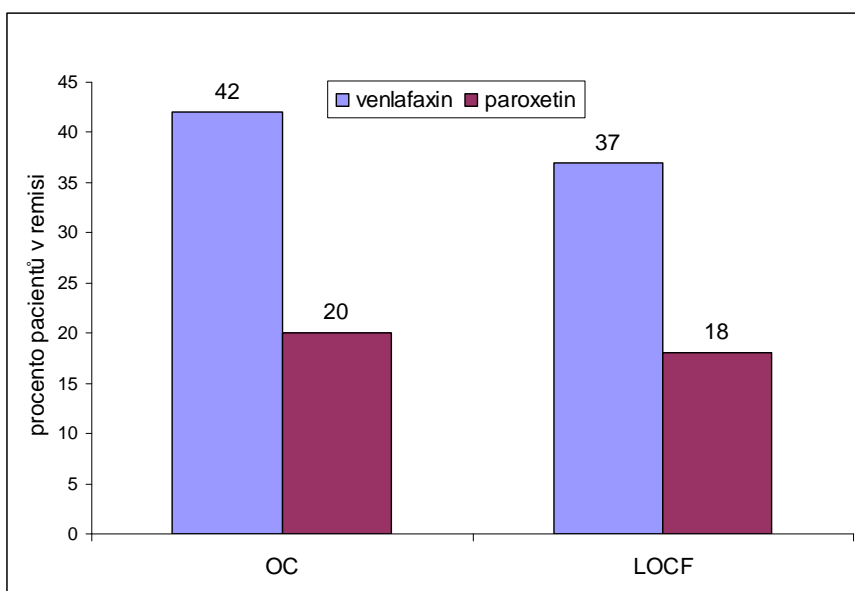
Mezi skupinami venlafaxinu a paroxetinu nebyly pozorovány žádné signifikantní rozdíly ve změnách skóre HAM-D mezi 0. a 28. dnem při OC analýze. Průměrná změna skóre HAM-D byla -11,1 (SD=8,5) u venlafaxinu a -10,2 (SD 6,8) u paroxetinu ($p = 0,55$, t -test, d.f.=106). Při analýze LOCF byly výsledky podobné ($p = 0,70$, ITT). Skóre CGI-S a CGI-I se v čase zlepšily, ale bez signifikantního rozdílu mezi skupinami venlafaxinu a paroxetinu. Zlepšení na škále CGI-S 28. den léčby ve srovnání s počátečními hodnotami bylo zaznamenáno u 73 % pacientů ve skupině venlafaxinu a 84 % pacientů ve skupině paroxetinu

($p = 0,39$). Při analýze OC nebyly pozorovány žádné signifikantní změny ($p = 0,83$, χ^2 test, d.f. = 1) v podílu pacientů se skóre na škále CGI-I 1 nebo 2 ve skupině venlafaxinu (64 %) nebo paroxetinu (66 %). Výsledky při analýze LOCF byly obdobné.

Mezi pacienty splňující kritéria pro remisi 28. den léčby zvýšilo svoji dávku 7. den léčby 68 % pacientů užívajících venlafaxin a 36 % pacientů užívajících paroxetin ($p = 0,08$). Remise 28. den léčby nebyla spojena se zvýšením dávky 7. den léčby. Navíc průměrné dávky venlafaxinu a paroxetinu byly podobné bez ohledu na to, zdali pacient dosáhl remise či nikoli.



Obr. 32 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu (odpověď definována jako pokles skóre na škále HAM-D ≥ 50 % ve srovnání s počátečními hodnotami a zároveň skóre CGI-I 1 nebo 2) ve skupině léčené venlafaxinem a skupině léčené paroxetinem. Rozdíly byly statisticky signifikantní (při analýze OC $p = 0,044$; při analýze LOCF $p = 0,07$)



Obr. 33 Podíl pacientů v remisi (skóre na škále HAM-D < 10 28. den léčby). Rozdíly byly statisticky signifikantní (při analýze OC $p = 0,01$; při analýze LOCF $p = 0,02$)

Ukončení léčby před 28. dnem studie kvůli nedostatečné účinnosti nebo zhoršování choroby bylo zaznamenáno u 4,9 % pacientů ve skupině venlafaxinu a 4,8 % pacientů ve skupině paroxetinu. Kvůli nežádoucím účinkům ukončilo léčbu 5 pacientů, resp. 3 pacienti ve skupině venlafaxinu, resp. paroxetinu.

69 % pacientů léčených venlafaxinem a 63 % pacientů léčených paroxetinem zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek ($p = 0,76$). V incidenci nežádoucích účinků nebyly zaznamenány žádné signifikantní rozdíly. Nejčastějším nežádoucím účinkem byla nauzea, která se vyskytovala s podobnou incidencí v obou léčených skupinách. Sucho v ústech a nespavost se vyskytovaly častěji při léčbě venlafaxinem a ospalost se nevýznamně častěji objevovala při léčbě paroxetinem. S ohledem na změny hmotnosti, tepové frekvence nebo systolického a diastolického krevního tlaku nebyly mezi skupinami pozorovány signifikantní rozdíly.

2.5.2.12 Guelfi et al., 2001

Mirtazapin versus venlafaxin u hospitalizovaných těžce depresivních pacientů s melancholickými rysy²¹

Charakteristika studie

Toto multicentrické, randomizované, dvojité slepé srovnání mirtazapinu a venlafaxinu bylo uskutečněno ve 23 centrech ve Francii, 4 centrech v Belgii, 2 centrech v Dánsku a 4 centrech v Nizozemí.

Vhodní účastníci pro tuto studii byli hospitalizovaní pacienti ve věku 18-65 let, muži a ženy, kteří splnili kritéria DSM-IV pro těžkou depresivní epizodu s melancholickými rysy dle DSM-IV seznamu a měli celkové skóre ≥ 25 na 17-položkové Hamiltonově škále deprese na začátku a konci placebové vymývací periody.

Po 3-7 denní vymývací placebové periodě byli pacienti náhodně rozděleni k užívání mirtazapinu nebo venlafaxinu p.o. po dobu 8 týdnů. Osoby užívající mirtazapin dostávaly ráno kapsli obsahující placebo. Dávka mirtazapinu byla 15 mg/den 1. a 2. den léčby, 30 mg/den 3.-5. den léčby a 45 mg/den 6.-8. den. Od 9. dne dále mohla být denní dávka mirtazapinu zvýšena na 60 mg v závislosti na klinické odpovědi. Dávka venlafaxinu byla 75 mg/den dvakrát denně během 1.-2. dne léčby, 150 mg/den během 3.-5. dne a 225 mg/den od 6. dne dále až do závěru studie. Tato dávka mohla být zvýšena na 300 nebo 375 mg/den v závislosti na klinické odpovědi od 9. do 56. dne studie.

Účinnost byla hodnocena pomocí škál MADRS, HAM-D₁₇ a CGI škál (CGI-S a CGI-I). Škály „Patient-rated quality of life, enjoyment, and satisfaction questionnaires“ (QLESQ) a „Quality of life in depression scales“ (QLDS) byly využity k hodnocení stavu pacientů 2., 4. a 8. týden léčby. Druhotné parametry účinnosti, jako podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály HAM-D, resp. MADRS, byly definovány jako podíl pacientů s $\geq 50\%$ poklesem oproti počátečním hodnotám. Pacienti v remisi dle škály HAM-D resp. MADRS byli definováni jako pacienti s celkovým skóre ≤ 7 resp. ≤ 12 .

Snášelnivost byla hodnocena pomocí škály vedlejších účinků UKU a zaznamenáváním nežádoucích účinků.

Výsledky

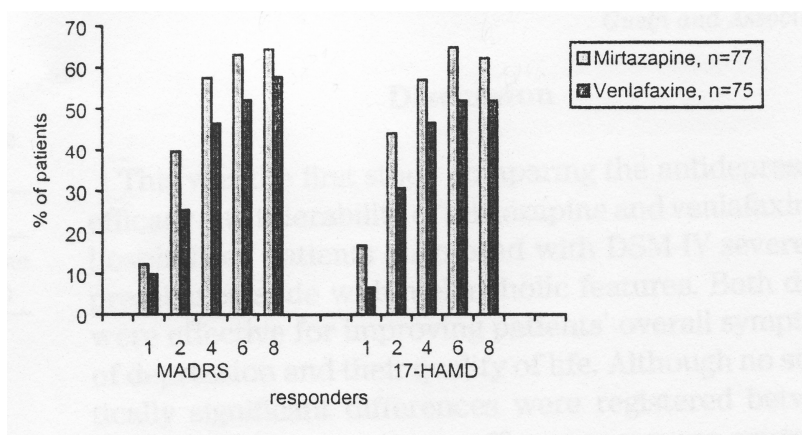
157 pacientů bylo náhodně rozděleno k některé z léčebných skupin a užilo alespoň jednu dávku studované medikace (z nich 78 mirtazapin a 79 venlafaxin). 77 pacientů léčených mirtazapinem a 75 pacientů léčených venlafaxinem bylo zahrnuto do analýzy ITT.

Průměrná denní dávka (\pm SD) během studie (včetně 9-denní rychlé up-titrace) byla $49,5 \pm 8,3$ mg/den mirtazapinu a $255 \pm 59,8$ mg/den venlafaxinu.

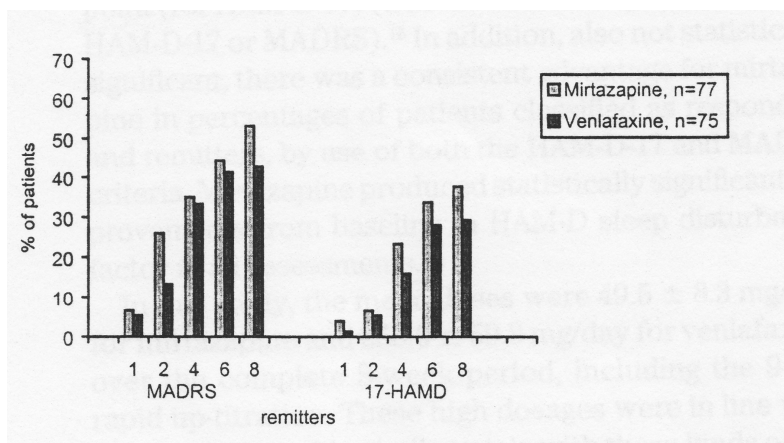
Průměrné skóre na škálách MADRS a HAM-D pokleslo ve srovnání s počátečními hodnotami při všech hodnoceních v obou léčebných skupinách, což naznačuje podstatné zlepšení depresivních symptomů. Ačkoli mezi léčivy nebyly zaznamenány žádné statisticky signifikantní rozdíly primárních parametrů účinnosti, mirtazapin byl spojen s o něco většími změnami ve skóre na škálách HAM-D a MADRS oproti počátečním hodnotám a tento rozdíl byl klinicky relevantní ve 4. týdně léčby (jak pro HAM-D, tak MADRS) a v závěru studie (pro HAM-D) (rozdíl o ≥ 2 body na HAM-D nebo MADRS). Oba typy léčby vedly

k podobným snížením skóre položek „úzkost“ a „retardace“ ve srovnání s počátečními hodnotami při všech hodnoceních. Nicméně položka „poruchy spánku“ se signifikantně více zlepšila při léčbě mirtazapinem než při léčbě venlafaxinem od 1. týdne. Toto zlepšení přetrvávalo při všech hodnoceních po celou dobu studie.

Navíc léčba mirtazapinem vedla k většímu podílu pacientů odpovídajících na léčbu a většímu podílu pacientů v remisi. Ačkoli rozdíl nebyl statisticky významný, při všech hodnoceních během 8-týdenní léčby byl pozorován vyšší podíl respondérů a pacientů v remisi ve skupině mirtazapinu než ve skupině venlafaxinu dle kritérií MADRS i HAM-D (obr. 34 a obr. 35). Pacientů odpovídajících na léčbu bylo při závěrečném hodnocení ve skupině mirtazapinu vs. venlafaxinu klasifikováno dle škály HAM-D 62 % vs. 52 %; dle škály MADRS 64 % vs. 58 %. Skóre CGI-I pokleslo v obou léčených skupinách, což naznačuje, že choroba se stala méně závažnou. Ve shodě s výsledky primárních parametrů účinnosti, větší snížení skóre byla pozorována ve skupině mirtazapinu. Pacienti v obou léčebných skupinách se stali více spokojení se svou kvalitou života, jak bylo hodnoceno škálami QLESQ a QLDS.



Obr. 34 Podíl pacientů odpovídajících na léčbu dle škály MADRS a HAM-D₁₇ jako funkce času



Obr. 35 Podíl pacientů v remisi dle škály MADRS a HAM-D₁₇ jako funkce času

Studii dokončilo více pacientů užívajících mirtazapin (76,9 %) než venlafaxin (64,6 %). Statisticky signifikantně více pacientů léčených venlafaxinem (15,3 %) než mirtazapinem (5,1 %) ukončilo studii kvůli vážným nežádoucím účinkům ($p = 0,037$).

O něco více pacientů léčených mirtazapinem (74,4 %) než venlafaxinem (65,8 %) zaznamenalo alespoň jeden nežádoucí účinek. Jeden pacient ze skupiny venlafaxinu spáchal sebevraždu 5. den léčby. Incidence nežádoucích účinků byla podobná v obou skupinách. Pozorované rozdíly mezi mirtazapinem a venlafaxinem byly předvídatelné. Ve skupině mirtazapinu byl nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem přírůstek hmotnosti (10,3 % pacientů), následovaný suchostí v ústech (9,0 %), bolestí hlavy (7,7 %), ospalostí (7,7 %), nevolností (6,4 %), nervozitou (5,1 %), sedací (5,1 %) a poruchami akomodace (5,1 %). Ve skupině venlafaxinu zvýšené pocení hlásilo 19,0 % pacientů, zácpu mělo 15,2 % pacientů, bolest hlavy 11,4 %, nevolnost 10,1 %, ortostatickou hypotenzi 6,3 % a sucho v ústech 6,3 %.

Během studie nebyly zaznamenány žádné klinicky významné změny krevního tlaku, tepové frekvence nebo laboratorních parametrů.

3 PRAKTICKÁ ČÁST

3.1 METODIKA

3.1.1 Výběr studií

Pomocí informační databáze PubMed - MEDLINE byly vyhledány klinické studie, které se zabývaly účinností a bezpečností venlafaxinu v léčbě deprese. Pro nalezení relevantních údajů byla zadána následující slova: venlafaxine, SNRI, serotonine and noradrenaline reuptake inhibitors nebo slovní spojení: venlafaxine and randomised clinical trials nebo venlafaxine and depression.

Ke statistickému zpracování bylo vybrány klinické studie, které splňovaly následující kritéria:

- byly kontrolované placebem nebo standardním léčivem – účinek venlafaxinu byl porovnáván s účinkem po podání placebo nebo referenčního léčiva
- byly randomizované – zařazení pacientů do skupiny venlafaxinu nebo do skupiny placebo, resp. referenční léčby, probíhalo náhodným výběrem
- byly dvojitě slepé – pacient ani lékař nevěděli, zda je podáván venlafaxin nebo placebo, resp. referenční léčba
- cílem studie bylo sledování antidepresivní účinnosti medikace pomocí hodnotících škál HAM-D a/nebo MADRS a/nebo CGI vyjádřené jako podíl pacientů odpovídajících na léčbu a/nebo studie uváděly podíl pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu z jakýchkoliv důvodů
- doba sledování za podmínek dvojitého zaslepení byla minimálně 4 týdny

Extrakce údajů

Za účelem statistické analýzy byly z originálních výsledků studií splňujících vstupní kritéria (viz výše) zjištěny následující údaje:

- diagnostická kritéria depresivní epizody
- podávané dávky testovaných léčiv
- délka studie
- cílové parametry účinnosti (škály HAM-D nebo MADRS nebo CGI)
- počet pacientů ve studii
- počet účastníků ve skupině venlafaxinu a ve skupině placebo nebo referenčního léčiva
- počet pacientů zahrnutých do analýzy ITT
- podíl pacientů odpovídajících na léčbu
- podíl pacientů, kteří ukončili léčbu před závěrem studie z jakýchkoliv příčin

3.1.2 Statistická analýza

Statistická analýza naschromážděných údajů byla provedena ve statistickém programu MIX verion 1.54, který používá metodu DerSimonianové a Lairda pro výpočet testu homogenity a konfidenčních intervalů relativních rizik (RR).

Všechny analyzované údaje byly získány z prospektivních kohortových studií s různou délkou klinického sledování. Odhad míry asociace, tj. statisticky významného vztahu mezi expozicí venlafaxinu a pozitivní klinickou odpovědí na léčbu, byl proveden pomocí parametru RR – relativního rizika. Relativní riziko vyjadřuje poměr pravděpodobnosti odpovědi na léčbu u exponovaných osob (venlafaxinu) oproti osobám neexponovaným (placebo nebo referenční léčba). Pro výpočet tohoto parametru se používá kontingenční tabulka 2x2 (tab. 9).

Tab. 9 Kontingenční tabulka

	exponovaní	neexponovaní	celkem
odpověď na léčbu	a	b	a + b
bez odpovědi	c	d	c + d
celkem subjektů	a + c	b + d	n

Na základě této tabulky se RR vypočítá podle vztahu:

$$RR = a/(a+c) : b/(b+d), \text{ kde}$$

a/ (a+c) je poměrný výskyt odpovědi u exponovaných osob

b/ (b+d) je poměrný výskyt odpovědi u neexponovaných osob

Podle vypočtené hodnoty RR lze určit, zda se jedná o asociaci či nikoliv:

RR = 1 bez asociace

RR < 1 negativní asociace (snížení pravděpodobnosti odpovědi na léčbu)

RR > 1 pozitivní asociace (zvýšení pravděpodobnosti odpovědi na léčbu)

K posouzení statistické spolehlivosti odhadu relativního rizika byl vypočítán 95% konfidenční interval (95% CI) neboli interval spolehlivosti pro pětiprocentní hladinu významnosti. Pokud konfidenční interval zahrnoval číslo 1, tj. nulovou hypotézu ($p > 0,05$), zjištěné RR bylo označeno za statisticky nesignifikantní na zvolené hladině významnosti.

Primárním cílem metaanalýzy bylo porovnat účinnost léčby stanovením podílů odpovědí u pacientů léčených venlafaxinem a podílů u pacientů léčených placebem/referenčním léčivem. Druhotným cílem bylo porovnat celkový podíl předčasného ukončení studií. Pro všechny sledované parametry byla s naschromážděných údajů provedena metaanalýza, přičemž byl porovnán výskyt sledovaného jevu mezi všemi pacienty

ve skupinách venlafaxinu a všemi pacienty ve skupinách s referenční léčbou nebo všemi pacienty ve skupinách placebo.

Výsledky účinnosti byly analyzovány způsobem „intent-to-treat“ (ITT), tzn. že všichni pacienti, kteří vstoupili do dvojité slepé etapy, podstoupili zhodnocení alespoň jednoho primárního parametru účinnosti, užívali alespoň jednu dávku medikace, podstoupili následné zhodnocení buď během terapie nebo do tří dnů od užití poslední dávky. Tyto údaje byly hodnoceny jak analýzou pozorovaných případů (OC), tak pomocí analýzy LOCF. První způsob (observed cases analysis – OC) zahrnuje všechna získaná měření. Naproti tomu při analýze metodou LOCF (last-observation-carried-forward) jsou všechna předchozí měření účinnosti u pacienta, který vynechal naplánovaná hodnocení nebo který odstoupil před závěrem studie, přenesena do dalších hodnocení, pro které aktuální výsledky nejsou dostupné. Tato metoda je považována za zvláště vhodnou pro placebem kontrolované studie, protože zde protokol výslovně doporučuje přerušit léčbu při nedostatečné účinnosti. Technika LOCF proto umožňuje plné zohlednění terapeutických důsledků takových rozhodnutí.²²

3.1.3 Charakteristika studií a jejich subjektů

Základní informace o hodnocených studiích, resp. jejich účastnících shrnuje tabulka. Ke statistickému zpracování postoupilo celkem 15 krátkodobých klinických studií, které splnily výše uvedené předpoklady. Z toho 3 klinické studie srovnávaly účinnost a bezpečnost venlafaxinu s placebem,^{9, 22, 60} jedna studie s amitriptylinem²⁰ 3 studie s imipraminem,^{4, 32, 52} 1 studie s clomipraminem,⁵¹ 4 studie s fluoxetinem,^{15, 16, 48, 53} 1 studie se sertralinem,³⁶ 1 studie s paroxetinem³⁹ a jedna studie s mirtazapinem.²¹ 4 studie, které byly kontrolovány referenčním léčivem, zároveň zahrnovaly i placebovou větev.^{32, 48, 52, 53} Vybrané studie byly realizovány v letech 1993-2002 a zúčastnilo se jich celkem 2904 pacientů.

Tab. 10 Popis zahrnutých studií

studie	kritéria pro diagnózu deprese	pacienti	referenční léčba	počet subjektů	délka studie	parametry účinnosti	placebo
Guelfi et al., 1995	MADRS > 25	hosp.	ne	93	4 týdny	HAM-D, MADRS, CGI	ano
Cunningham et al., 1997	DSM-III-R, HAM-D>20	ambul.	ne	278	12 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI	ano
Thase et al., 1997	DSM-IV, HAM-D>20	ambul.	ne	191	8 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI	ano
Gentil et al., 2000	DSM-IV, HAM-D>20	ambul.	amitriptylin	115	8 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI, SCL-90	ne
Schweizer et al., 1994	DSM-III-R, HAM-D>20	ambul.	imipramin	213	6 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI, HSCL	ano
Lecrubier et al., 1997	RTAS=4-8; RDC	ambul.	imipramin	229	13 týdnů	MADRS, CGI	ano
Benkert et al., 1996	DSM-III-R, MADRS>30	hosp.	imipramin	167	6 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI, HAD	ne
Samuelian et Hackett, 1998	DSM-III-R, MADRS>24	ambul.	clomipramin	98	6 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI, HAD	ne
Dierick et al., 1996	DSM-III-R, HAM-D>20	ambul.	fluoxetin	314	8 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI	ne
Silvestrone et al., 1999	DSM-IV, HAM-D>20	ambul.	fluoxetin	359	12 týdnů	HAM-D, HAM-A, CGI, Covi, HAD	ano
Rudolph et Feiger, 1999	DSM-IV, HAM-D>20	ambul.	fluoxetin	295	8 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI, HAM-A	ano
De Nayer et al., 2002	HAM-D=18-25, Covi≥8	ambul.	fluoxetin	131	12 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI, Covi	ne
Mehtonen et al., 2000	DSM-IV, HAM-D≥18	ambul.	sertralin	147	8 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI	ne
Poirier et Boyer, 1999	DSM-III-R, HAM-D≥18	ambul. i hosp.	paroxetin	122	4 týdny	HAM-D, CGI-I	ne
Guelfi et al., 2001	DSM-IV, HAM-D≥25	hosp.	mirtazapin	152	8 týdnů	HAM-D, MADRS, CGI	ne

3.2 VÝSLEDKY

3.2.1 Účinnost

3.2.1.1 Podíl odpovědí na léčbu dle škály HAM-D

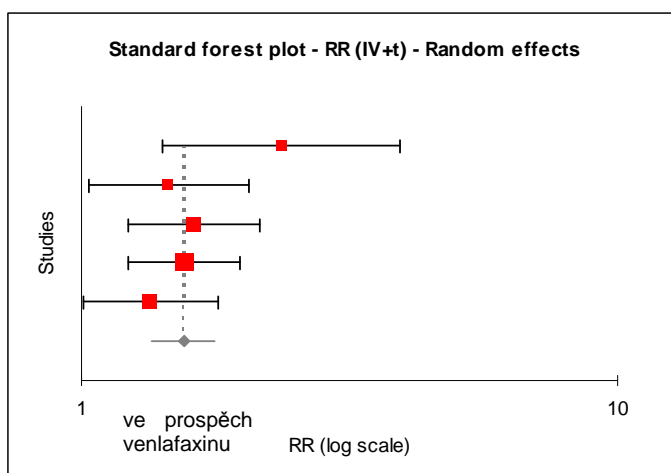
Studie kontrolované placebem

Do analýzy podílu odpovědí na léčbu dle škály HAM-D u pacientů užívajících venlafaxin ve srovnání s pacienty užívající placebo bylo zahrnuto celkem 5 studií. Z toho dvě studie byly kontrolovány pouze placebem^{22, 60} a tři studie byly kontrolovány placebem i referenčním léčivem.^{48, 52, 53} Některé studie prezentovaly výsledky podílů odpovědí dle škály HAM-D pouze graficky a tak nemohly být zařazeny do souhrné analýzy,^{9, 49} jiné odpověď na léčbu pomocí škály HAM-D nehodnotily.³²

Souhrná analýza potvrdila, že venlafaxin je významně účinnější než placebo v odeznívání příznaků deprese. Sloučené RR pro podíly odpovědí dle škály HAM-D je 1,55 (95% CI: 1,35; 1,78; $p = 0,0009$) (viz tab. 11). Rozdíl mezi skupinami je vysoce významný ($p < 0,01$). Po jednoduchém spojení podílů odpovědí pro venlafaxin vs. placebo je podíl odpovědí pro venlafaxin 62 % a pro placebo 40 %. Test heterogenity prokázal, že studie jsou homogenní (viz tab. 12). Z obr. 36, představujícího grafické sloučení RR (tzv. „forest plot“) získaného ve statistickém programu MIX, je patrné, že konfidenční intervaly RR podílů odpovědí v jednotlivých studiích neprocházejí čarou nulového účinku.

Tab. 11 Počet respondérů dle škály HAM-D léčených venlafaxinem vs. placebem

studie	kontrola	venlafaxin		placebo		RR (95% CI)	p
		počet odpovědí	n	počet odpovědí	n	venlafaxin vs. placebo	
Guelfi et al., 1995	placebo	30	46	13	47	2,3579 (1,4184;3,9196)	0,0009
Thase et al., 1997	placebo	45	91	34	100	1,4544 (1,032;2,0498)	0,0324
Schweizer et al., 1994	placebo	36	47	37	78	1,6147 (1,2179;2,1409)	0,0009
Silvestrone et al., 1999	placebo	82	122	51	118	1,5551 (1,222;1,9791)	0,0003
Rudolph et Feiger, 1999	placebo	54	95	41	97	1,3448 (1,0051;1,7994)	0,0462
Sloučené údaje		247	401	176	440	1,5494 (1,3522;1,7754)	0,0001
podíl odpovědí (%)		62		40			



Obr. 36 Sloučené poměry pravděpodobnosti odpovědi dle škály HAM-D při léčbě venlafaxinem a placebem (formát programu MIX). Červené obdélníky jsou bodovým odhadem rozdílu mezi skupinami a vodorovné úsečky představují 95% intervaly spolehlivosti tohoto odhadu.

Tab. 12 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů odpovědí na léčbu venlafaxinem vs. placebem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	5
Number of participants	841 (841)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	1,5494
95% CI lower limit	1,3522
95% CI upper limit	1,7754
z	6,3028
p-value (two-tailed)	< 0,0001
Heterogeneity	
I ²	0

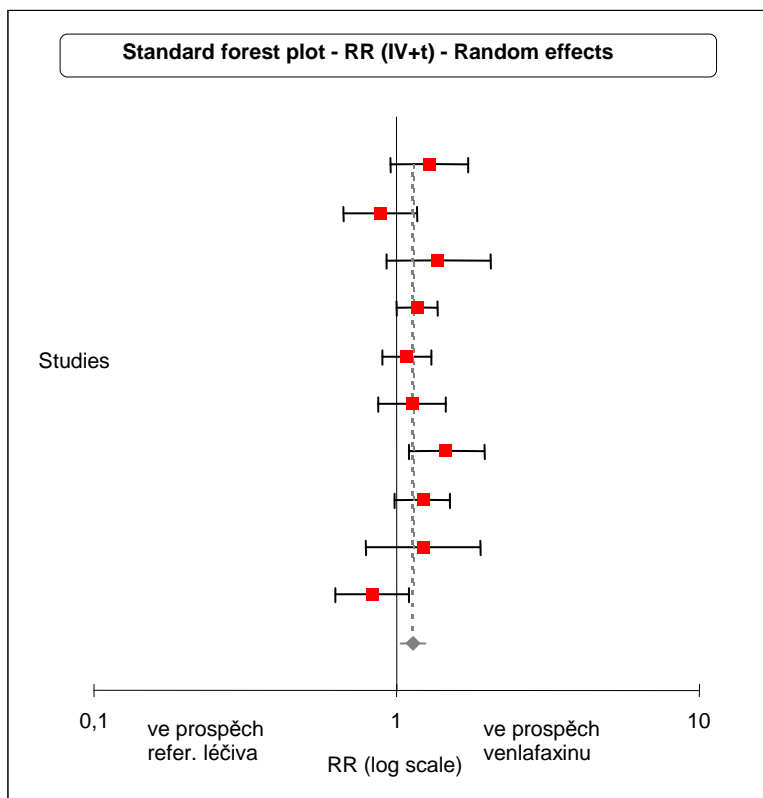
Studie kontrované referenčním léčivem

Podíly odpovědí na léčbu venlafaxinem nebo referenčním léčivem dle škály HAM-D udávalo celkem 10 studií (viz tab. 13). Do analýzy nemohla být zařazena studie Lecrubiera et al.,³² která publikovala pouze podíly odpovědí dle škál MADRS a CGI, a studie Gentila et al.,²⁰ v jejichž studii byl podíl odpovědí definován jako odpověď dle škály HAM-D nebo MADRS nebo CGI.

Po sloučení všech 10 studií je podíl odpovědí (definovaný dle škály HAM-D) při léčbě venlafaxinem 64 % a při léčbě kontrolními léčivy 57 % (viz tab. 13). Sloučením podílů odpovědí jednotlivých studií byl prokázán významný rozdíl mezi skupinami ve prospěch venlafaxinu (RR = 1,13; 95% CI: 1,03; 1,25; p = 0,0118) (tab. 14). Studie však nejsou zcela homogenní (viz obr. 37 a tab. 14).

Tab. 13 Počet respondérů dle škály HAM-D léčených venlafaxinem vs. referenčním léčivem

studie	kontrolní léčba	venlafaxin		kontrola		RR (95% CI)	p
		počet odpovědí	n	počet odpovědí	n	venlafaxin vs. ref. léčivo	
Schweizer et al., 1994	imipramin	36	47	24	40	1,2766 (0,9473; 1,7203)	0,1086
Benkert et al., 1996	imipramin	44	85	48	82	0,8843 (0,6721; 1,1635)	0,3799
Samuelian et Hackett, 1998	clomipramin	31	52	20	46	1,3712 (0,9207; 2,042)	0,1203
Dierick et al., 1996	fluoxetin	107	148	99	159	1,1611 (0,9926; 1,3583)	0,0618
Silvestrone et al., 1999	fluoxetin	82	122	74	119	1,0809 (0,8965; 1,3032)	0,4152
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin	54	95	52	103	1,1259 (0,8687; 1,4593)	0,3702
De Nayer et al., 2002	fluoxetin	46	64	33	67	1,4593 (1,0948; 1,945)	0,0099
Mehtonen et al., 2000	sertralin	49	59	41	60	1,2154 (0,9879; 1,4953)	0,0651
Poirier et Boyer, 1999	paroxetin	27	60	22	60	1,2273 (0,7947; 1,8953)	0,3557
Guelfi et al., 2001	mirtazapin	39	75	48	77	0,8342 (0,6316; 1,1018)	0,2015
Sloučené údaje		515	807	461	813	1,1334 (1,0282; 1,2495)	0,0118
podíl odpovědí (%)		64		57			



Obr. 37 Sloučené poměry pravděpodobnosti odpovědi dle škály MADRS při léčbě venlafaxinem a referenčním léčivem (formát programu MIX; forest plot)

Tab. 14 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů odpovědí na léčbu venlafaxinem vs. kontrolním léčivem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	10
Number of participants	1620 (1620)
RR (IV+t) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	1,1334
95% CI lower limit	1,0282
95% CI upper limit	1,2495
z	2,5191
p-value (two-tailed)	0,0118
Heterogeneity	
I ²	0,0075

3.2.1.2 Podíl odpovědí na léčbu dle škály MADRS

Studie kontrolované placebem

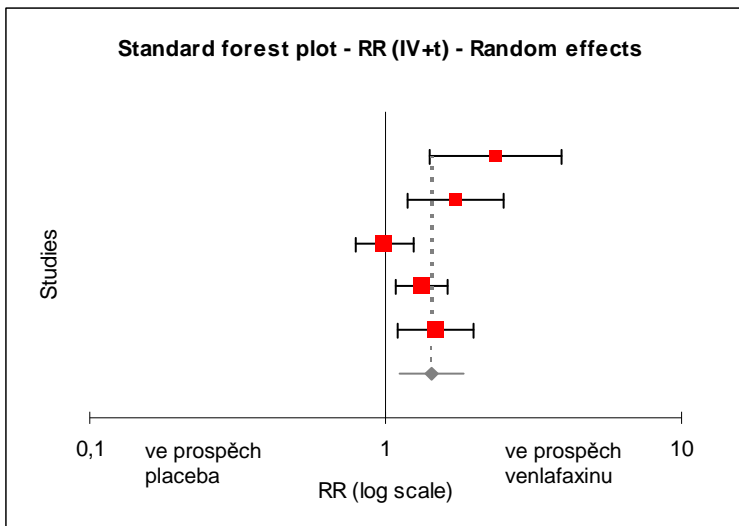
Byly vyhledány studie uvádějící podíl pacientů s odpovědí na léčbu dle škály MADRS, které byly kontrolovány placebem. Tři z nich měly současně větev léčenou mimo

venlafaxin ještě dalším antidepresivem (viz tab. 5). Vyloučena byly studie Cunninghama⁹ a Rudolpha et al.,⁴⁹ které podíly odpovědí prezentovaly pouze graficky, a studie Khana et al.,²⁹ která odpověď dle škály MADRS nepublikovala. Studie Silvestroneho et al.⁵³ nepoužila škálu MADRS jako měřítko závažnosti deprese.

Z výsledků je patrný statisticky signifikantní rozdíl ($p < 0,05$) v podílech odpovědí mezi skupinou venlafaxinu a placebo (viz tab. 15 a tab. 16). Sloučené RR pro podíl odpovědí je 1,43 (95% CI: 1,11; 1,82; $p = 0,0048$). Nicméně studie nejsou úplně homogenní (viz obr. 38).

Tab. 15 Počet odpovědí na léčbu dle škály MADRS - Studie kontrolované placebem

studie	kontrolní léčba	venlafaxin		placebo		RR (95% CI) venlafaxin vs. placebo	p
		počet odpovědí	počet pacientů	počet odpovědí	počet pacientů		
Guelfi et al., 1995	placebo	30	46	13	47	2,3579 (1,4184;3,9196)	0,0009
Thase et al., 1997	placebo	44	91	28	100	1,7268 (1,1817;2,5234)	0,0048
Schweizer et al., 1994	imipramin + placebo	35	47	43	57	0,9871 (0,7894;1,2344)	0,9096
Lecrubier et al., 1997	imipramin + placebo	60	72	48	76	1,3194 (1,0799;1,6122)	0,0067
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin + placebo	55	95	38	97	1,4778 (1,0932;1,9979)	0,0111
Sloučené údaje		224	351	170	377	1,4255 (1,1139;1,8242)	0,0048
podíl odpovědí (%)		64		45			



Obr. 38 Sloučené poměry pravděpodobnosti odpovědi dle škály MADRS při léčbě venlafaxinem a placebem (formát programu MIX)

Tab. 16 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů odpovědí dle škály MADRS při léčbě venlafaxinem vs. placebem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	5
Number of participants	728 (728)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	1,4255
95% CI lower limit	1,1139
95% CI upper limit	1,8242
z	2,8171
p-value (two-tailed)	0,0048
Heterogeneity	
I ²	0,0532

Studie kontrolované referenční léčbou

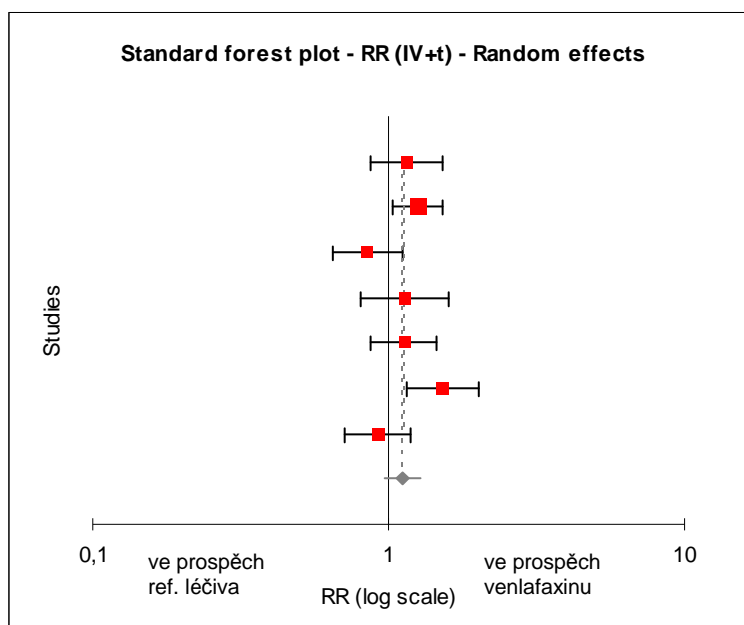
7 studií kontrolovaných referenčním léčivem (tab. 17) prezentovalo podíly odpovědí dle škály MADRS. Dierick et al.¹⁶ a Mehtonen et al.³⁶ neuváděly přesné číselné hodnoty podílů odpovědí, proto nemohly být jejich studie zařazeny, nicméně v těchto studiích nebyly prokázány žádné signifikantní rozdíly v klinické odpovědi mezi jednotlivými typy léčby. Silvestrone et al.⁵³ nepoužili škálu MADRS ke stanovení tíže deprese.

Sloučená analýza ukázala, že venlafaxin je účinnější než jiné antidepresivum dle škály MADRS, i když ne významně (RR = 1,12; 95% CI: 0,97; 1,29; p = 0,1189) (tab. 18). Léčba venlafaxinem vedla k 65 % odpovědí na léčbu, při léčbě jiným antidepresivem odpovídalo

58 % pacientů. Obr. 39 představuje grafické znázornění jednotlivých RR podílů odpovědí zařazených studií a výsledek po sloučení.

Tab. 17 Podíl odpovědí na léčbu dle škály MADRS – studie kontrolované referenční léčbou

studie	kontrolní léčba	venlafaxin		kontrola		RR (95% CI) venlafaxin vs. ref. léčivo	p
		počet odpovědí	n	počet odpovědí	n		
Schweizer et al., 1994	imipramin	35	47	26	40	1,1457 (0,8638;1,5195)	0,3452
Lecrubier et al., 1997	imipramin	60	72	49	74	1,2585 (1,0379;1,5261)	0,0194
Benkert et al., 1996	imipramin	44	85	50	82	0,8489 (0,649;1,1104)	0,2319
Samuelian et Hackett, 1998	clomipramin	32	52	25	46	1,1323 (0,8051;1,5925)	0,4752
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin	55	95	53	103	1,1251 (0,8726;1,4507)	0,3633
De Nayer et al., 2002	fluoxetin	48	64	33	67	1,5227 (1,1495;2,0172)	0,0034
Guelfi et al., 2001	mirtazapin	44	75	49	77	0,9219 (0,715;1,1887)	0,5306
Sloučené údaje		318	490	285	489	1,1199 (0,9713;1,2911)	0,1189
podíl odpovědí (%)		65		58			



Obr. 39 Sloučené poměry pravděpodobnosti odpovědi dle škály MADRS při léčbě venlafaxinem a referenčním léčivem (formát programu MIX)

Tab. 18 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů odpovědí dle škály MADRS při léčbě venlafaxinem vs. referenčním léčivem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	7
Number of participants	979 (979)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	1,1199
95% CI lower limit	0,9713
95% CI upper limit	1,2911
z	1,5593
p-value (two-tailed)	0,1189
Heterogeneity	
I ²	0,0187

3.2.1.3 Podíl odpovědí dle škály CGI-I

Studie kontrolované placebem

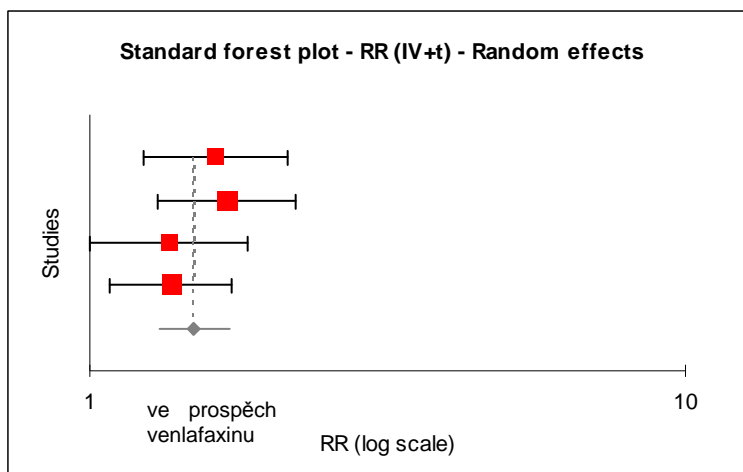
Podíl odpovědí na léčbu byl uveden u čtyř studií, které kontrolovaly léčbu venlafaxinem placebovou větví. Z toho tři studie byly zároveň kontrolovány jiným referenčním léčivem (viz tab. 19). Mendels et al.,³⁷ Rudolph et al.,⁴⁹ Khan et al.²⁹ prezentovali hodnoty podílu odpovědí dle škály CGI pouze graficky. Guelfi et al.²² a Silvestrone et al.⁵³ neuváděli číselné hodnoty.

Venlafaxin je vysoce významně účinnější než placebo v dosahování odezvy na léčbu definovanou podle škály CGI-I (RR = 1,5; 95% CI: 1,31; 1,71; p < 0,0001) (tab. 20).

Na léčbu venlafaxinem odpovídalo dle škály CGI 66 % pacientů, na placebo 46 %. Studie jsou homogenní (obr. 40 a tab. 20).

Tab. 19 Podíl odpovědí na léčbu dle škály CGI-I – studie kontrolované placebem

studie	kontrolní léčba	venlafaxin		placebo		RR (95% CI)		p
		počet odpovědí	n	počet odpovědí	n	venlafaxin vs. placebo		
Thase et al., 1997	placebo	115	191	37	100	1,6273 (1,2292; 2,1543)	0,0007	
Schweizer et al., 1994	imipramin +placebo	42	47	30	57	1,6979 (1,3022; 2,2137)	<0,0001	
Lecrubier et al., 1997	imipramin +placebo	45	72	35	76	1,3571 (1,0034; 1,8357)	0,0475	
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin +placebo	67	95	50	97	1,3682 (1,0842; 1,7266)	0,0083	
Sloučené údaje		269	405	152	330	1,5 (1,3129; 1,7137)	<0,0001	
podíl odpovědí (%)		66		46				



Obr. 40 Sloučené poměry pravděpodobnosti odpovědi dle škály CGI-I při léčbě venlafaxinem a placebem (formát programu MIX)

Tab. 20 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů odpovědí dle škály CGI-I při léčbě venlafaxinem vs. placebem (formát programu MIX)

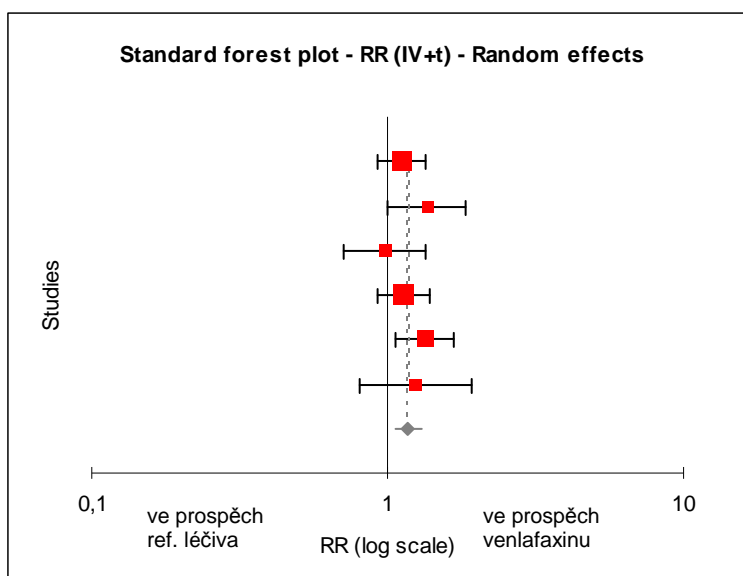
META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	4
Number of participants	735 (735)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	1,5
95% CI lower limit	1,3129
95% CI upper limit	1,7137
z	5,9654
p-value (two-tailed)	< 0,0001
Heterogeneity	
I ²	0

Studie kontrolované referenčním léčivem

Sloučením výsledků 6 hodnocených studií bylo prokázáno statisticky významné zvýšení podílu odpovědí o 11 % ve prospěch venlafaxinu (RR = 1,18; 95% CI: 1,06; 1,30; p = 0,0015) (tab. 21 a tab. 22). Sloučené studie byly homogenní (tab. 22 a obr. 41).

Tab. 21 Podíl odpovědí na léčbu dle škály CGI-I – studie kontrolované referenčním léčivem

studie	kontrolní léčba	venlafaxin		kontrola		RR (95% CI)		p
		počet odpovědí	počet pacientů	počet odpovědí	počet pacientů	venlafaxin vs. ref. léčivo		
Schweizer et al., 1994	imipramin	42	47	32	40	1,117 (0,9296;1,3423)	0,2377	
Lecrubier et al., 1997	imipramin	45	72	34	74	1,3603 (1,0026;1,8456)	0,0481	
Samuelian et Hackett, 1998	clomipramin	31	52	28	46	0,9794 (0,7097;1,3515)	0,8992	
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin	67	95	64	103	1,135 (0,9302;1,385)	0,2124	
De Nayer et al., 2002	fluoxetin	51	64	40	67	1,3348 (1,058;1,6839)	0,0149	
Poirier et Boyer, 1999	paroxetin	27	60	22	61	1,2477 (0,807;1,9292)	0,3195	
Sloučené údaje		263	390	220	391	1,1764 (1,064;1,3008)	0,0015	
podíl odpovědí (%)		67		56				



Obr. 41 Sloučené poměry pravděpodobnosti odpovědi dle škály CGI-I při léčbě venlafaxinem a referenčním léčivem (formát programu MIX)

Tab. 22 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů odpovědí dle škály CGI-I při léčbě venlafaxinem vs. referenčním léčivem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	6
Number of participants	781 (781)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	1,1764
95% CI lower limit	1,064
95% CI upper limit	1,3008
z	3,1696
p-value (two-tailed)	0,0015
Heterogeneity	
I^2	0

3.2.2 Bezpečnost a snášenlivost

Účinnost a bezpečnost a snášenlivost léčby může být hodnocena také podílem pacientů, kteří předčasně ukončili studii.⁵⁶

3.2.2.1 Podíl pacientů, kteří předčasně ukončili studii z jakýchkoliv důvodů

Celkem 14 studií zaznamenalo podíl pacientů, kteří přerušili léčbu a předčasně ukončili studii. U studie Mendelse et al.³⁷ se neshodovaly údaje v textu s údaji v tabulce, proto nebyly použity do celkové analýzy. Rudolph et al.⁴⁹ a Kahn et al. (1998) uváděli jen podíly pacientů, kteří ukončili studii z důvodů nežádoucích účinků. Gentil et al.²⁰ a Guelfi et al.²¹ uváděli jen podíly odpadnutí ze studie z důvodu nedostatečné účinnosti léčby. Ve studii

Poiriera a Boyera³⁹ nebyly zaznamenány podíly ukončení studie z jakýchkoliv důvodů (celkové).

Venlafaxin vs. placebo

Ze studií, které byly kontrolovány placebem publikovalo podíly předčasného ukončení léčby z jakýchkoliv důvodů celkem 7 studií. Celkový podíl ukončení léčby byl nižší u pacientů užívajících venlafaxin (29 %), než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (35 %). Rozdíl mezi skupinami není statisticky významný (RR = 0,82; 95% CI: 0,64; 1,04; p = 0,1062) (tab. 23, tab. 25 a obr. 42). Tab. 24 uvádí RR předčasného ukončení léčby u jednotlivých studií.

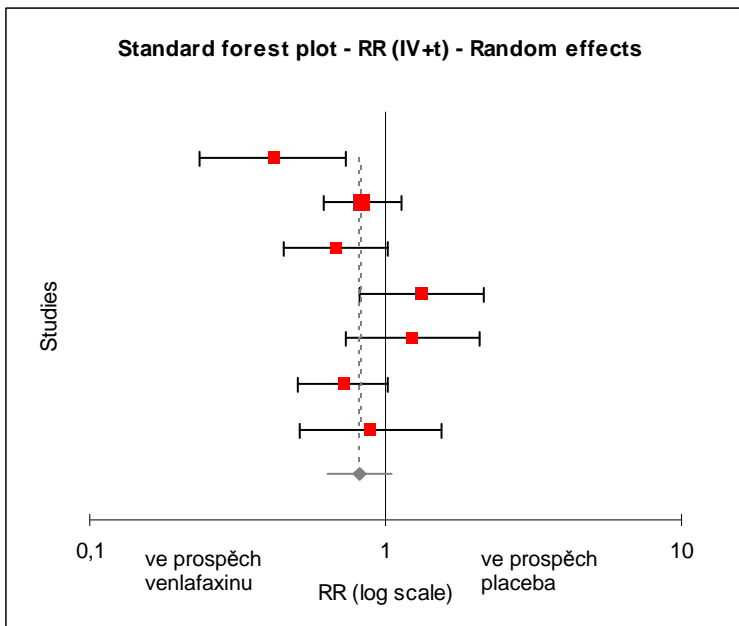
Tab. 23 Počty pacientů, kteří předčasně ukončili studii z jakýchkoliv důvodů a sloučené podíly ukončení léčby ve skupině venlafaxinu vs. placebové skupině

studie	kontrolní léčba	venlafaxin			placebo		
		%	počet	počet pacientů	%	počet	počet pacientů
Guelfi et al., 1995	placebo	24	11	46	57	27	47
Cunningham et al., 1997	placebo	29 + 40 ¹	28 + 38 ¹	97 + 96 ¹	41	41	100
Thase et al., 1997	placebo	27	26	95	40	41	102
Schweizer et al., 1994	imipramin + placebo	36	26	73	27	21	78
Lecrubier et al., 1997	imipramin + placebo	29	23	78	25	19	79
Silvestrone et al., 1999	fluoxetin + placebo	29	37	128	40	48	119
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin + placebo	19	19	100	21	21	98
Sloučené údaje			208	713		218	623
podíl odpadnutí ze studie (%)		29			35		

¹ venlafaxin XR a venlafaxin IR

Tab. 24 RR a 95% CI podílů předčasného ukončení léčby venlafaxinem vs. placebem

Studie	RR	95% CI	p
Guelfi et al., 1995	0,4163	0,2351 - 0,7369	0,0026
Cunningham et al., 1997	0,8341	0,6143 - 1,1325	0,2450
Thase et al., 1997	0,6809	0,4545 - 1,0200	0,0623
Schweizer et al., 1994	1,3229	0,8200 - 2,1343	0,2516
Lecrubier et al., 1997	1,2260	0,7283 - 2,0641	0,4432
Silvestrone et al., 1999	0,7166	0,5057 - 1,0156	0,0611
Rudolph et Feiger, 1999	0,8867	0,5093 - 1,5438	0,6707



Obr. 42 Grafické znázornění RR ukončení léčby pacienty užívajícími venlafaxin vs. placebo (formát programu MIX)

Tab. 25 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů předčasného ukončení léčby při léčbě venlafaxinem vs. placebem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	7
Number of participants	1336 (1336)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	0,8183
95% CI lower limit	0,6416
95% CI upper limit	1,0437
z	1,6155
p-value (two-tailed)	0,1062
Heterogeneity	
I ²	0,0561

Venlafaxin vs. referenční léčba

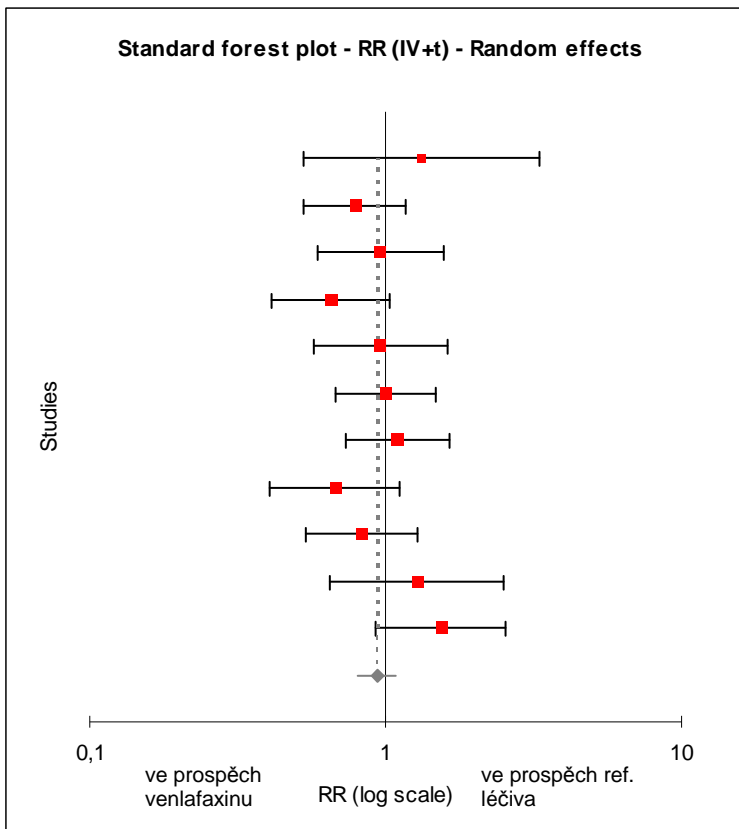
Ze studií, které byly kontrolovány referenčním léčivem uvádělo celkové podíly předčasného ukončení studie celkem 11 studií. Po jejich sloučení je podíl ukončení léčby nevýznamně nižší ve skupině venlafaxinu (27 %) než ve skupině kontrolního léčiva (29 %) (viz tab. 26). RR ukončení léčby ve skupině venlafaxinu oproti skupině referenčního léčiva je 0,94 (95% CI: 0,81; 1,09; p = 0,396) (tab. 28) mírně zvýhodňuje venlafaxin (obr. 43). RR u jednotlivých studií jsou patrná z tab. 27.

Tab. 26 Počty pacientů, kteří předčasně ukončili studii z jakýchkoliv důvodů a sloučené podíly ukončení léčby ve skupině venlafaxinu vs. skupině referenčního léčiva

studie	kontrolní léčba	venlafaxin			referenční LČ		
		%	počet	počet pacientů	%	počet	počet pacientů
Gentil et al., 2000	amitriptylin	16	9	57	12	7	59
Schweizer et al., 1994	imipramin	36	26	73	45	33	73
Lecrubier et al., 1997	imipramin	29	23	78	31	23	75
Benkert et al., 1996	imipramin	25	21	85	38	31	82
Samuelian et Hackett, 1998	clomipramin	35	18	52	36	18	50
Dierick et al., 1996	fluoxetin	25	38	153	25	40	161
Silvestrone et al., 1999	fluoxetin	29	37	128	26	32	121
Rudolph et Feiger, 1999	fluoxetin	19	19	100	28	29	103
De Nayer et al., 2002	fluoxetin	33	24	73	40	29	73
Mehtonen et al., 2000	sertralin	21	16	75	17	12	72
Guelfi et al., 2001	mirtazapin	35	28	79	23	18	78
Sloučené údaje			259	953		272	947
podíl odpadnutí ze studie (%)		27			29		

Tab. 27 RR a 95% CI podílů předčasného ukončení léčby venlafaxinem vs. referenčním léčivem

Studie	RR	95% CI	p
Gentil et al., 2000	1,3308	0,5313 - 3,3335	0,5418
Schweizer et al., 1994	0,7879	0,5289 - 1,1738	0,2411
Lecrubier et al., 1997	0,9615	0,5930 - 1,5590	0,8736
Benkert et al., 1996	0,6535	0,4111 - 1,0388	0,0720
Samuelian et Hackett, 1998	0,9615	0,5685 - 1,6262	0,8837
Dierick et al., 1996	0,9997	0,6803 - 1,4690	0,9987
Silvestrone et al., 1999	1,0930	0,7307 - 1,6349	0,6650
Rudolph et Feiger, 1999	0,6748	0,4057 - 1,1225	0,1298
De Nayer et al., 2002	0,8276	0,5369 - 1,2757	0,3914
Mehtonen et al., 2000	1,2800	0,6517 - 2,5140	0,4735
Guelfi et al., 2001	1,5359	0,9290 - 2,5391	0,0943



Obr. 43 Grafické znázornění RR ukončení léčby pacienty užívajícími venlafaxin vs. referenční léčivo (formát programu MIX)

Tab. 28 Výsledek sloučení RR jednotlivých podílů předčasného ukončení léčby při léčbě venlafaxinem vs. referenčním léčivem (formát programu MIX)

META-ANALYSIS	
General	
Number of studies	11
Number of participants	1900 (1900)
RR (IV+I) - Random effects model	
Meta-analysis outcome	0,9371
95% CI lower limit	0,8067
95% CI upper limit	1,0887
z	0,8487
p-value (two-tailed)	0,396
Heterogeneity	
I ²	0,0045

4 DISKUZE

Depresivní porucha patří mezi nejvíce zneschopňující poruchy na světě. V r. 2020 se podle předpovědi Světové zdravotnické organizace depresivní porucha posune v tomto hodnocení na druhé místo a bude představovat jeden z největších zdravotních problémů.²⁶

Naštěstí je dnes k dispozici mnoho poměrně nových antidepresiv s prokázaným účinkem, malým rizikem při předávkování a relativně snadno zvládnutelnými nežádoucími účinky.⁷

Inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu jsou novější třídou antidepresiv (SNRI), nastupují v 90. letech 20. stol. Překonávají nižší účinnost antidepresiv 3. generace (SSRI) tím, že blokují zpětné vychytávání jak serotoninu, tak noradrenalinu, ale na rozdíl od prvních (TCA), resp. druhé generace působí méně anticholinergně, adrenolyticky a antihistaminově.³¹

Cílem této práce bylo ověřit hypotézu, že pacienti léčení venlafaxinem, prvním zástupcem SNRI dostupným na trhu, významně častěji odpovídají na léčbu než pacienti léčení alternativními antidepresivy nebo placebem. Jako parametr účinnosti byl vybrán podíl odpovědí na škálách HAM-D, MADRS a CGI. Druhotným cílem bylo zhodnotit celkovou účinnost, bezpečnost a snášenlivost léčby venlafaxinem ve srovnání s jiným antidepresivem či placebem stanovením podílů předčasného ukončení studie.

Klinické studie hodnotící účinnost a bezpečnost léčby antidepresivy zřídka srovnávají skupiny větší než 120 pacientů a výsledky pak nemají dostatečnou statistickou sílu k odhalení jemných, ale přesto klinicky významných rozdílů. Metaanalýza proto poskytuje užitečnou alternativní metodu pro srovnání různých skupin s aktivní léčbou.⁶⁰ Z výsledků této metaanalýzy vyplývá, že venlafaxin je vysoce významně účinnější než placebo při srovnání sloučených podílů odpovědí definovaných dle škály HAM-D, MADRS i CGI. Při hodnocení podle škály HAM-D je podíl odpovědí ve skupině venlafaxinu vyšší o 22 % než v placebové skupině (RR = 1,55; 95% CI: 1,35; 1,78; p = 0,0001). Venlafaxin je také vysoce významně účinnější než placebo v dosahování odezvy na léčbu definovanou podle škály CGI (RR = 1,5; 95% CI: 1,3129; 1,7137; p < 0,0001). Zde na léčbu odpovídalo 66 % pacientů užívajících venlafaxin a 46 % pacientů užívajících placebo. Při definici odpovědi dle škály MADRS je venlafaxin významně účinnější než placebo: podíl odpovědí při léčbě venlafaxinem je vyšší o 19 % (RR = 1,43; 95% CI: 1,11; 1,82; p = 0,005).

Je známo, že odpověď na placebo je u depresivních stavů často vyšší než u jiných diagnóz, pravděpodobně z důvodu účasti různých psychosociálních faktorů na patogenezi choroby a časté komorbidity úzkosti. Odpověď na placebo je také vyšší u méně závažných

případů než u těžce depresivních či hospitalizovaných pacientů a pravděpodobně by mohla být vyšší ve studiích zahrnujících všeobecnou praxi, kde je relativní incidence reaktivních, atypických a smíšených depresí vyšší, ale kde porucha může být obecně méně závažná.³² Studie kontrolované placebem zařazené do analýzy v této práci byly všechny, kromě jediné,²² provedeny na souboru ambulantních pacientů. To může vysvětlovat velký podíl pacientů odpovídajících na léčbu placebem v těchto studiích. Na konečném výsledku (podílů odpovědí dle škál HAM-D a MADRS) po sloučení se podílí i studie Guelfiho et al.²², nicméně do analýzy odpovědi na léčbu dle škály CGI tato studie nebyla zahrnuta, výsledek je přesto vysoce významně rozdílný.

Při srovnání venlafaxinu s jinými, komparativními antidepresivy, byl venlafaxin významně účinnější než referenční látka při hodnocení odpovědí dle škál HAM-D a CGI, při hodnocení pomocí škály MADRS byl účinnější, ale ne významně.

Při definici odpovědi pomocí škály HAM-D je podíl pacientů odpovídajících na léčbu venlafaxinem vyšší o 7 % než při léčbě alternativním antidepresivem. Tento rozdíl je statisticky významný (RR = 1,13; 95% CI: 1,03; 1,25; p = 0,0118). Studie zařazené do analýzy nejsou homogenní. Příčinou heterogenity mohou být především studie De Nayera et al.¹⁵ a Guelfiho et al.²¹ Studie DeNayera testovala účinnost venlafaxinu na souboru ambulantních pacientů s méně závažným charakterem deprese, zatímco studie Guelfiho et al.²¹ byla právě naopak provedena na souboru hospitalizovaných, těžce depresivních pacientů s melancholickými rysy. De Nayer et al.¹⁵ prokázali významně vyšší účinnost venlafaxinu ve srovnání s fluoxetinem (72 % vs. 49 % odpovědí na léčbu dle škály HAM-D; RR = 1,46; 95% CI: 1,09; 1,94; p < 0,01), ve studii Guelfiho²¹ byl venlafaxin nevýznamně méně účinný než mirtazapin (52 % vs. 62 %; RR = 0,83; 95% CI: 0,63; 1,1; p = 0,2).

Sloučená analýza 7 studií uvádějících odpovědi dle škály MADRS ukázala, že venlafaxin je účinnější než komparativní antidepresivum (65 % vs. 58 %), i když ne významně (RR = 1,1199; 95% CI: 0,9713; 1,2911; p = 0,1189).

Venlafaxin je účinnější než referenční antidepresiva také dle podílů odpovědí definované škálou CGI, jejich sloučení vedlo k 7% rozdílu ve prospěch venlafaxinu (RR = 1,18; 95% CI: 1,06; 1,30; p < 0,01), studie byly homogenní.

Výsledky této metaanalýzy se shodují s výsledky metaanalýzy provedené Stahlem et al.,⁵⁷ ve které byl venlafaxin významně účinnější než SSRI po 8 týdnech léčby při stanovení podílu odpovědí dle škály CGI-I. Rozdíl v podílech odpovědí mezi venlafaxinem (71 %) a látkami ze skupiny SSRI (64 %) činil 7 %. Tento rozdíl byl zaznamenán i v této rigorosní práci, přičemž pouze 3 ze sloučených studií byly shodné. Smith et al.⁵⁴ ve své metaanalýze porovnávající účinnost a bezpečnost venlafaxinu s látkami ze skupiny SSRI a dalšími

antidepresivy použili k odhadu míry asociace mimo jiné parametr poměr šancí (odds ratio, OR). Sloučená analýza 32 studií prokázala, že venlafaxin je účinnější než SSRI (OR = 1,27; 95% CI: 1,07; 1,52). Autoři jiné studie srovnávající podíly remisí během léčby venlafaxinem a SSRI⁶¹ zaznamenali vysoce statisticky významný rozdíl ve prospěch venlafaxinu (konečné podíly remisí ve skupině venlafaxinu byly 45 %, ve skupině SSRI 35 % a ve skupině placebo 25 %; celkový počet pacientů = 2045).

Celková účinnost, bezpečnost a snášenlivost léčby byla hodnocena podílem pacientů, kteří předčasně ukončili studii z jakýchkoliv důvodů. Tento parametr zahrnuje pacienty, kteří ukončili léčbu z důvodu neúčinnosti i pacienty, kteří nedokončili studii z důvodu nežádoucích účinků. Celkový podíl ukončení léčby z jakýchkoliv důvodů byl nižší u pacientů užívajících venlafaxin (29 %), než u pacientů, kterým bylo podáváno placebo (35 %). Rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný (RR = 0,8183; 95% CI: 0,6416; 1,0437; p = 0,1062). Na nevýznamném výsledku se zřejmě podílely studie Schweizera et al.⁵² a Lecrubiera et al.³² uskutečněné na souboru ambulantních pacientů, ve kterých byl podíl pacientů, kteří ukočili léčbu z důvodu nežádoucích účinků, nižší ve skupině placebo.

Při porovnání pacientů, kteří předčasně ukončili léčbu z jakýchkoliv důvodů, ve skupině venlafaxinu vs. ve skupině jiných antidepresiv, byl podíl ukončení léčby nevýznamně nižší ve skupině venlafaxinu (27 %) než ve skupině kontrolního léčiva (29 %) (RR = 0,9371; 95% CI: 0,8067; 1,0887; p = 0,396). Tyto výsledky byly očekávané, vzhledem k tomu, že k celkovému výsledku přispívají jak pacienti, kteří odstoupili z důvodů neúčinnosti (pravděpodobně vyšší ve skupině placebo), tak z důvodů nežádoucích účinků (pravděpodobně vyšší ve skupině venlafaxinu). Podíly přerušení léčby v těchto podskupinách nebyly stanoveny. Podíly předčasného ukončení léčby z jakýchkoliv důvodů zjišťovala také metaanalýza Smithe et al.⁵⁴ Odhad asociace byl zde proveden parametrem rozdíl rizik (risk difference; RD), který pro celkový podíl ukončení léčby v této metaanalýze činil -0,004 (95% CI: -0,029; 0,020), což znamená o 0,4 % méně předčasných ukončení ve skupině venlafaxinu. Toto číslo však rovněž není statisticky významné.

V této práci byly hodnoceny studie zahrnující jak ambulantní, tak hospitalizované pacienty, s čímž souvisí značná heterogenita subjektů studie.

Zevšeobecnitelnost výsledků získaných v této práci je limitována vstupními kritérii a vyloučením pacientů s psychiatrickou či tělesnou komorbiditou, pacientů s anamnézou látkové závislosti a dalších. Dalším omezením je sloučení komparativních antidepresiv do jednoho celku, přičemž zastoupení jednotlivých látek nebylo poměrné. Z SSRI byl s venlafaxinem nejčastěji porovnáván fluoxetin, z TCA imipramin. Z novějších antidepresiv byl zastoupen pouze mirtazapin. Do analýzy nebyla zahrnuta žádná studie s citalopramem,

escitalopramem a fluvoxaminem. Všechny zehrnuté studie byly krátkodobé (minimální délka dvojitě slepé periody 4 týdny). Průměrná doba sledování byla přes 8 týdnů. Je možné, že delší léčba by mohla vést k jiným výsledkům. Zevšeobecnitelnost závěrů je také omezena sloučením studií s různým dávkovacím schématem venlafaxinu, což je obzvláště relevantní vzhledem k tomu, že duální působení venlafaxinu je pravděpodobně dávkově závislé. Různé dávkování nebylo v této analýze zohledněno. K určitému zkreslení mohlo dojít při statistickém zpracování nashromážděných údajů, jehož výsledky představují pouze odhady, které se s určitým stupněm spolehlivosti vztahují ke skupině pacientů tvořenou přesně vybranými jedinci. Na konečná čísla je proto nutné pohlížet jen jako na přibližná.

ZÁVĚR

Byly shromážděny informace o depresi, její etiopatogenezi, klinických projevech a možnostech léčby. Z nich jsem se obzvláště zaměřila na farmakoterapeutické ovlivnění depresivních stavů, tj. na léčbu antidepresivy. Zvláštní kapitola byla věnována venlafaxinu, modernímu antidepresivu ze skupiny SNRI.

Vlastní práce byla směřována na zhodnocení účinnosti a bezpečnosti venlafaxinu v porovnání s jinými antidepresivy i s placebem. Pomocí informačních databází byly vyhledány randomizované, kontrolované, dvojitě slepé studie, zabývající se použitím venlafaxinu v léčbě depresivních stavů a z nich extrahovaná data byla použita do následné sloučené analýzy.

Výsledky metaanalýzy odhalily významně vyšší účinnost venlafaxinu v porovnání s placebem a vyšší účinnost v porovnání s referenčními antidepresivy. Snášenlivost léčby, hodnocená jako podíl pacientů, kteří předčasně ukončili studii, byla nejméně srovnatelná mezi skupinou venlafaxinu a skupinou jiných antidepresiv a nevýznamně lepší u venlafaxinu než u placeba.

Lze uzavřít, že venlafaxin je účinné a dobře snášené antidepresivum, které lze podávat pacientům, u nichž byla diagnostikována deprese, deprese spojená s úzkostí nebo melancholií.

LITERATURA

- [1] Balon R. Diagnóza a léčba depresivních a úzkostných poruch v každodenní praxi. *Lékařské listy* 2003; 52 (4): 18
- [2] Bareš M, Kopeček M. Rezistentní deprese - úvod do definice a klasifikace. *Psychiatrie* 2006; 10 (suppl.3): 45-48
- [3] Bareš M, Kopeček M. Úvod do biologické léčby rezistentní depresivní poruchy. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 6: 276–280
- [4] Benkert O, Gründer G, Wetzel H, Hackett D. A randomized, double-blind comparison of a rapidly escalating dose of venlafaxine and imipramine in inpatients with major depression and melancholia. *J Psychiat Res* 1996; 30(6): 441-451
- [5] Bouček J, Pidrman V. Psychofarmaka v medicíně. 1. vyd. Praha: *Grada Publishing*, 2005: 49-114
- [6] Bouček J. Obecná psychiatrie. Dotisk 1. vyd. Univerzita Palackého v Olomouci. Olomouc, 2003: 111-159
- [7] Breen R, McCormac RJ. Nové pohledy na léčení deprese. Jak volit a podávat novější antidepresiva. *Med Prom* 2003; 4(2): 6-15
- [8] Costa e Silva J. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and fluoxetine in outpatients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 352-357
- [9] Cunningham LA for the Venlafaxin XR 208 Study Group. Once-daily venlafaxin extended release (XR) and venlafaxin immediate release (IR) in outpatients with major depression. *Ann Clin Psychiatry* 1997; 9(3): 157-164
- [10] Češková E. Duálně působící antidepresiva. *Čes. Slov. Psychiat* 2005; 101 (4): 207-212
- [11] Češková E. Trazodon v léčbě deprese s úzkostí a nespavostí. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 3: 146–148
- [12] Češková E. Volba antidepresiva. *Pace* 2004; 2: 10-17
- [13] Dailly E, Chenu F, Renard CE, Bourin M. Dopamine, depression and antidepressants. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 601-607
- [14] Danilevičiūtė V, Sveikata A. Present-day approach to pharmacological and clinical aspects of novel antidepressants. Kaunas: *Medicina* 2002; 38 (12): 1147-1156
- [15] De Nayer A, Geerts S, Ruelens L et al. Venlafaxine compared with fluoxetine in outpatients with depression and concomitant anxiety. *Int J neuropsychopharmacol* 2002; 5: 115-120

- [16] Dierick M, Ravizza L, Realini R, Martin A. A double-blind comparison of venlafaxin and fluoxetine for treatment of major depression in outpatients. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 1996; 20:57-71
- [17] Dunčko R, Ježová D. Stresová odpověď a serotoninérgická transmisie vo vzťahu k patogenéze a farmakoterapii afektívnych porúch. *Psychiatrie* 2002; 6(1)
- [18] Fišar Z. Deprese, antidepressiva a membrány [online]. Dostupný z: <http://psych.lf1.cuni.cz/antidepressiva>
- [19] Forgáčová L. Význam sérotonínu v patogenéze depresie. *Psychiatria* 2004; 11 (3-4): 117-123
- [20] Gentil V., Kerr-Correa F, Moreno R et al. Double-blind comparison of venlafaxine and amitriptyline in outpatients with major depression with or without melancholia. *J Psychofarmacol* 2000; 14(1): 61-66
- [21] Guelfi JD, Anseau M, Timmerman L, Korsgaard and mirtazapine-venlafaxine study group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4): 425-431
- [22] Guelfi JD, White C, Hackett D et al. Effectiveness of venlafaxin in patients hospitalized for major depression and melancholia. *J Clin Psychiatry* 1995; 56 (10): 450-458
- [23] Gutierrez MA, Stimmel GL, Aiso JY. Venlafaxin: A 2003 Update. *Clin Ther* 2003; 25: 2138-2154
- [24] Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1960; 23: 56-62
- [25] Hartl J, Palát K. et al. Farmaceutická chemie II. Praha: *Karolinum*, 2000: 70-77
- [26] Hinterbuchner E. Nemít náladu může být nemoc. [online]. Dostupný z: https://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/58_15344.html
- [27] Hosák L. Deprese a její léčba. *Postgrad Med* 2005; 1: 61-65
- [28] Janů L, Racková S. Jak správně poznat a léčit depresi. *Med. Pro praxi* 2007; 1: 24-27
- [29] Khan A, Upton GV, Rudolph RL, Entsuah R, Leventer SM. The use of venlafaxine in the treatment of major depression and major depression associated with anxiety: a dose-response study. *J Clin Psychopharmacol* 1998; 18(1): 19-25
- [30] Koukolík F. Funkční systémy, norma a poruchy. Praha: *Portál*, 2002: 321-324
- [31] Látalová K, Pidrman V. Antidepressiva s duálním působením – účinnost a indikace. *Klin Farmakol Farm* 2004; 18: 218-222
- [32] Lecrubier Y, Bourin M, Moon C.A.L., Schifano F, Blanchard C, Danjou Ph, Hackett D. Efficacy of venlafaxine in depressive illness in general practice. *Acta Psychiatr Scand* 1997; 95: 485-493

- [33] Leonard BE. Clinical implications of mechanisms of action of antidepressants. *Adv Psychiatr Treat* 2000; 6: 178-186
- [34] Lincová D, Farghali H. et al. Základní a aplikovaná farmakologie. 1 vyd. Praha: Galén, 2002: 168-178
- [35] Mahendran R, Yap HL. Clinical practice guidelines for depression. *Singapore Med J* 2005; 46(11): 610-615
- [36] Mehtonen OP, Sóggaard J, Roponen P, Behnke K, for the Venlafaxine 631 Study Group. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(2): 95-100
- [37] Mendels J, Johnston R, Mattes J, Riesenber R. Efficacy and safety of b.i.d. doses of venlafaxin in a dose-response study. *Psychopharmacol Bull* 1993; 29 (2): 169-174
- [38] Pidrman V. První zkušenosti s užitím blokátorů zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu v léčbě deprese. *Psychiat. pro Praxi*; 2002; (1): 35-37
- [39] Poirier MF et Boyer P. Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression. Double-blind, randomized comparison. *Br J Psychiatry* 1999; 175: 12-16
- [40] Praško J, Prašková H. Farmakoterapie deprese. *Psychiat. pro Praxi* 2006; 5: 214–224
- [41] Praško J, Prašková H. Místo venlafaxinu v léčbě depresí a úzkostných poruch. *Remedia* 2004; 14(6): 495-499
- [42] Praško J. Depresivní příznaky patří mezi nejčastější psychiatrické potíže. *Lékařské listy* 2005; (54) 7: 12-15
- [43] Průša I. Deprese a úzkost v ambulanci praktického lékaře. *Med. Pro praxi* 2006; 3: 136-139
- [44] Raboch J, Jiráček R, Paclt I. Psychofarmakologie pro praxi. 1 vyd. Praha: Triton, 2005: 30-51
- [45] Raboch J. Deprese v klinické praxi. [online]. Dostupný z <http://www.euni.cz/tema.php?id=37>
- [46] Raboch J. Venlafaxinum. *Remedia* 2005; 15 (1): 23-31
- [47] Rahn E, Mahnkopf A. Psychiatrie, učebnice pro studium a praxi. Praha: Grada Publishing, 2000: 227-272
- [48] Rudolph RL et Feiger AD. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of once-daily venlafaxine extended release (XR) and fluoxetine for the treatment of depression. *J Affect Disord* 1999; 56: 171-181
- [49] Rudolph RL, Fabre LF, Feighner JP, Rickels K, Entsuah R, Derivan AT. A randomized, placebo-controlled, dose-response trial of venlafaxine hydrochloride in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (3): 116-122

- [50] Rush AJ, Marangell LB, Sackeim HA, George MS, Brannan SK, Davis SM et al. Vagus nerve stimulation for treatment resistant depression: a randomized, controlled acute phase trial. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 347–354
- [51] Samuelian JC, Hackett D. A randomized, double-blind, parallel-group comparison of venlafaxine and clomipramine in outpatients with major depression. *Jour Psychopharmacol* 1998; 12(3): 273-278
- [52] Schweizer E, Feighner J, Mandos Laura A, Rickels K. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *J Clin Psychiatry* 1994; 55: 104-108
- [53] Silvestrone PH et Ravindran A for the venlafaxine XR 360 study group. Once-daily venlafaxine extended release (XR) compared with fluoxetine in outpatients with depression and anxiety. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(1): 22-28
- [54] Smith D, Dempster C, Glanville J, et al. Efficacy and tolerability of venlafaxin compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2002; 180: 396-404
- [55] Smolík P. Duševní a behaviorální poruchy. Praha: *Maxdorf*, 1996: 196-241
- [56] Song F, Freemantle N, Sheldon TA, House A et al. Selective serotonin reuptake inhibitors: meta-analysis of efficacy and acceptability. *BMJ* 1993; 306: 683-687
- [57] Stahl SM, Entsuah R, Rudolph RL. Comparative efficacy between venlafaxin and SSRIs: a pooled analysis of patients with depression. *Biol Psych* 2002; 52 (12): 1166-1174
- [58] Švestka J. Duloxetin – duální specifický inhibitor reuptake serotoninu a noradrenalinu v léčbě akutní depresivní poruchy. *Psychiatrie* 2005; 9 (1): 23-30
- [59] Švestka J. Třezalka tečkovaná (*Hypericum perforatum* Linn) – rostlinné antidepressivum. *Psychiatrie* 2002; 6(2): 109–120
- [60] Thase M.E. for the Venlafaxine XR 209 Study Group. Efficacy and tolerability of once-daily venlafaxine extended release (XR) in outpatients with major depression. *J Clin Psych* 1997; 58 (9): 393-398
- [61] Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 234-241
- [62] Tuček J. Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti v psychiatrii. *Psychiat. pro Praxi* 2002; 3: 121-123
- [63] Tůma I. Duloxetin – třetí antidepressivum skupiny SNRI. *Remedia* 2005; 15 (6): 559-562

- [64] Tzanakaki M, Guazzelli M, Nimatoudis I et Zissis NP. Increased remission rates with venlafaxine compared with fluoxetine in hospitalized patients with major depression and melancholia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 29-34
- [65] Vinař Oldřich. Depresivní porucha – nemoc celého člověka. *Lékařské listy* 2007; 56 (6): 9-12
- [66] Williams JW Jr., Mulrow Cynthia D., Chiquette Elaine, Hitchcock P, Aguilar Christine, et Cornell J. A systematic review of newer pharmacotherapies for depression in adults: evidence report summary. *Ann Intern Med.* 2000;132:743-756
- [67] Zimmerman M, posternak MA, Chelminski I. Derivation of a definition of remission on the Montgomery – Åsberg depression rating scale corresponding to the definition of remission on the Hamilton rating scale for depression. *J Psychiatr Res* 2004; 38 (6): 557-582
- [68] zpráva SÚKL 13.1.2003 [online].Dostupný z:
<http://www.sukl.cz/cs01dulupoz/cs01dulupoz2003.htm>
- [69] Hynie S. Speciální farmakologie. Díl 3. Látky ovlivňující CNS. Praha: Karolinum; 2000: 179-206