

MILNACIPRAN V DLOUHODOBÉ LÉČBĚ DEPRESE

doc. MUDr. Vladimír Pidrman, Ph.D., MUDr. Klára Látalová, prof. MUDr. Jaroslav Bouček, CSc.
Psychiatrická klinika LF UP Olomouc

Autoři předkládají stručnou literární charakteristiku milnacipranu, druhého SNRI na našem trhu. Na základě jeho vlastností se pokoušejí stanovit profil nemocného vhodného pro léčbu milnacipranem. Ve druhé části předkládají vlastní zkušenosti s dlouhodobou léčbou milnacipranem, kdy prokazují dobrý terapeutický účinek a dobrou snášenlivost léku.

Úvod

Milnacipran (Ixel) je antidepresivum s duálním účinkem, inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu. Je vedle venlafaxinu druhým zástupcem skupiny SNRI (serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor) na našem trhu. Jeho schopnost blokovat reuptake noradrenalinu a serotoninu je značně specifická (12, 18, 19, 20). Nevykazuje tudíž afinitu ke 40 postsynaptickým receptorům, z nichž je s ohledem na případné nežádoucí účinky třeba zdůraznit zvláště absenci interakcí s receptory cholinergními, histaminergními, serotoninergními a adrenergními. Tato vlastnost zabezpečuje jeho dobrý toleranční profil (8, 12, 14, 17). Vzhledem k mechanismu účinku vykazuje minimální sedativní vlastnosti. Naopak, milnacipran lze považovat za antidepresivum s mírně aktivujícím účinkem. U zdravých dobrovolníků nenarušuje kognitivní funkce, nepotencuje účinky alkoholu a není kardiotoxický (10, 11, 15). U rizikových skupin nemocných může dojít k nevýznamnému zvýšení krevního tlaku (3, 11).

Schopnost blokovat zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu je u milnacipranu na rozdíl od venlafaxinu vyvážená (9). Znamená to, že v dávkách od 25 mg do 400 mg je poměr blokády serotoninu a noradrenalinu prakticky stále 1:1 (9). Tato schopnost byla prokázána in vitro, rovněž in vivo. Z hlediska klinického lze proto předpokládat vyvážené terapeutické a případné vedlejší účinky jak v malých, tak vysokých dávkách (2, 7, 8).

Milnacipran vykazuje lineární farmakokinetiku, jeho biologická dostupnost je vyšší než 85 %, vazba na plazmatické bílkoviny je nízká (do 15 %), má relativně krátký poločas (8 hodin). Je proto třeba podávat lék ve dvou denních dávkách, při ukončení léčby nebo převádění na jiné antidepresivum je milnacipran z těla rychle eliminován, není proto třeba wash-out perioda (8, 9). Je minimálně metabolizován játry (nejméně 50 % se vyloučí močí nezmetabolizováno), neinhibuje enzymatický systém P450 (1, 2, 5).

Klinická účinnost milnacipranu byla prokázána v řadě studií, a to jak vůči placebu, tak v porovnání s tricycklickými antidepresivy (amitriptylin – 1, imipramin – 6, clomipramin – 9), tak SSRI (pět studií, srovnán s fluoxetinem nebo fluvoxaminem) (7, 10, 13, 19). Milnacipran je dobře tolerován, k nejčastějším nežádoucím účinkům patří sucho v ústech, zácpa, tremor, ospalost/porucha spánku, může se vyskytnout bolest hlavy, závratě. Na rozdíl od venlafaxinu není tak častá agitovanost (4, 10).

Vzhledem k farmakologickému profilu je možné určit, komu je milnacipran určen a pro jakou skupinu depresivních nemocných je méně vhodný.

Vhodný je především u těch nemocných, kteří nejsou kompenzováni na dosavadní terapii nebo ji netolerují, u těch, kde je nežádoucí sedace během dne, tam, kde je třeba rychlý nástup účinku (dvojitá akce – současná blokáda reuptake serotoninu a noradrenalinu může urychlit nástup účinku), u nemocných inhibovaných, hypersomnických, u nemocných s tělesnými nemocemi (šetrný metabolismus, nehrozí lékovými interakcemi) s výjimkou hypertoniků.

Méně vhodní pacienti pro léčbu milnacipranem v prvním kroku jsou ti, kteří trpí výraznou úzkostí, jsou agitováni, trpí insomnií, nemocní s hypertenzí. Vzhledem k tomu, že milnacipran vyžaduje podávání ve dvou denních dávkách, je správné volit ty nemocné, kde lze předpokládat dobrou compliance.

Cíl

Cílem sledování bylo za otevřených podmínek zhodnotit účinnost a snášenlivost milnacipranu v půlroční léčbě u nemocných trpících periodickou depresivní poruchou (F 33), popřípadě bipolární afektivní poruchou (F 31).

Soubor a metodika

Do sledování bylo zařazeno 14 nemocných, 6 z nich bylo hospitalizovaných, 8 ambulantních. Charakteristiku předkládá tabulka 1. Zařazení byli nemocní v akutní fázi lehké a středně těžké deprese (HAMD skóre 21–25).

Dvanáct nemocných trpělo periodickou depresivní poruchou (F 33), dva bipolární afektivní poruchou (F 31). Charakteristika onemocnění a současné fáze jsou uvedeny v tabulce 2.

Předchozí antidepresivní léčbu a současně probíhající profylaktickou terapii popisuje tabulka 3. Profylaktická terapie byla podávána v osmi případech, byla nastavena nejméně šest měsíců před vzplanutím současné fáze. K rozvoji fáze v daných případech došlo tudíž při uvedené profylaktické léčbě. Profylaktická léčba nebyla v průběhu našeho sledování měněna.

Schéma sledování nemocných ukazuje tabulka 4. Kromě psychiatrického vyšetření, hodnocení HAMD a zjišťování vedlejších účinků (formou spontánních sděle-

Tabulka 1. Charakteristika souboru

Celkem 14 nemocných	
2 muži	
12 žen	
Věk v rozmezí 22–60 let (průměr 38,5 roku)	
V akutní fázi	
6 hospitalizovaných	
8 ambulantních	

ní a cílenými dotazy) byla hodnocena EKG křivka, krevní tlak a běžná laboratoř. Hodnocení EKG a krevního tlaku proběhlo po 14 dnech léčby, v případě změny bylo plánováno při dalších kontrolách.

Léčba

Milnacipran 50 mg tbl. byl podáván za otevřených podmínek, a to v jedné denní dávce po čtyři dny (50 mg pro die), dále ve dvou denních dávkách (100 mg pro die). V případě nutnosti bylo možné denní dávku zvýšit na 150 mg.

V 8 případech probíhala již podaná profylaktická léčba, viz tabulka 3.

Další přídatnou možnou medikací byl zopiclon/zolpidem. Pro korekci úzkosti bylo možné podat alprazolam do 1 mg denně.

Výsledky

Milnacipran byl podáván podle uvedeného schématu. Ve dvou případech byla mezi 7. a 42. dnem podána dávka 150 mg pro die, následná denní dávka byla 100 mg.

Průběh klinického stavu hodnoceného podle škály HAMD ukazuje graf 1. Na konci sledování, po šesti měsících, došlo k průměrnému poklesu z 22,5 na 8,1. Z hlediska vývoje léčby považujeme za důležitý fakt, že u všech nemocných došlo k alespoň 40% poklesu do konce 6. týdne sledování.

Tabulka 2.

Charakteristika onemocnění	
Diagnóza:	
F33	12 nemocných
F31	2 nemocní
Charakteristika současné fáze	
Trvání současné depresivní fáze:	
1–3 týdny (průměr 15 dní)	
Vstupní HAMD:	
21–25 průměr 22,5±2,3	
Trvání nemoci:	
rozmezí 2–20 let	
Počet předcházejících depresivních fází v posledních 2 letech:	
nejméně 1	
nejvíce 2	
(U dvou nemocných s dg. F31 nebyla manická fáze v posledních dvou letech.)	
Délka remise před současnou fází:	
nejméně 3 měsíce	
nejvíce 18 měsíců	

Tabulka 3.

Předchozí léčba v posledních dvou letech	
Každý nemocný vystřídal dosud nejméně dvě antidepresiva (SSRI, clomipramin, melipramin, venlafaxin, amitriptylin).	
Současné probíhající profylaktická léčba (trvání nejméně 6 měsíců)	
lithium	2 nemocní
carbamazepin	3 nemocní
lamotrigin	1 nemocný
valproát sodný	2 nemocní
celkem	8 nemocných

Zopiclon/zolpidem jako přídatná medikace byl použit na přechodnou dobu v šesti případech, a to po dobu od sedmi do 21 dnů.

Vedlejší účinky nebyly časté, žádný z nich nebyl příčinou přerušení léčby. Poruchy usínání se objevily v šesti případech, ve čtyřech byly kratší než dva týdny, ve dvou vymizely do konce třetího týdne. Zápcha a nadměrné pocení se objevilo u 4 nemocných, bolest hlavy u jednoho pacienta. Všechny tři tyto příznaky trvaly méně než 14 dnů. Jeden nemocný trpěl suchostí v ústech, a to po dobu tří týdnů. Úzkost se objevila u dvou nemocných, a to tři, resp. čtyři dny. Nebyla nutná její farmakologická korekce.

Při hodnocení EKG a krevního tlaku nebyly nalezeny změny mezi dnem 1 a dnem 14.

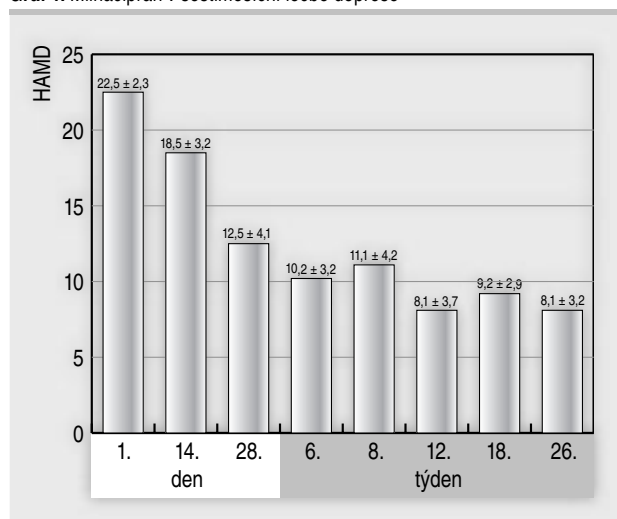
Diskuze

V naší studii byl milnacipran podáván v akutní fázi lehké a středně těžké deprese. Sledování nemocných pokračovalo po dobu šesti měsíců. Hodnocen byl jeho efekt jak v akutní, tak v dlouhodobé léčbě. Milnacipran prokázal v akutní fázi rychlý nástup účinku a dobrou toleranci. To je ve shodě s literárními údaji (7, 13, 19). Pokud jde o jeho dlouhodobý efekt, tento nebyl dosud ve větší míře testován (19). Naše otevřené podávání ukazuje dobrý výsledek v půlroční léčbě, compliance byla dostatečná, lék nebyl svévolně vysazen, ani nebylo nutné ho vysadit pro výskyt případných nežádoucích účinků. Nezaznamenali jsme ani známky hypomanické u dvou nemocných s bipolární afektivní poruchou. Riziko milnacipranu provokovat ma-

Tabulka 4.

Den	1.	14.	28.					
Týden (7. den týdne)				6.	8.	12.	18.	26.
Komplexní psychiatrické vyšetření	x							
Psychiatrické vyšetření		x	x	x	x	x	x	x
Hodnocení HAMD	x	x	x	x	x	x	x	x
Hodnocení vedlejších účinků		x	x	x	x	x	x	x
EKG, TK	x	x						
Laboratoř	x							

Graf 1. Milnacipran v šestiměsíční léčbě deprese



nickou fází nebylo zatím dostatečně zkoumáno, teoreticky se však předpokládá, že tato schopnost nebude velká (6, 7, 10). Během půlroční léčby jsme nezaznamenali známky sexuálních obtíží v souvislosti s lékem, což lze vysvětlit jeho duálním účinkem, kdy zvýšená nabídka noradrenalinu vyváží negativní vliv serotoninu na tuto oblast (13, 18, 20). Stejně tak jsme v tomto intervalu nezaznamenali přírůstek na váze. I tento náález je ve shodě s literárními předpoklady (4, 7). Výsyt vedlejších účinků byl nízký, v délce nepřesáhl tři týdny. I dávka 150 mg pro die byla dobře tolerována, pokud byl milnacipran pozvolna titrován. Předpoklad dobré tolerance je dán rovněž vyvážeností blokády zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, kterým se milnacipran vyznačuje (2, 10, 19).

Závěr

Milnacipran prokázal dobrou účinnost jak v akutní, tak v šestiměsíční léčbě lehké a středně těžké deprese 14 nemocných. U osmi nemocných probíhala profylaktická

medikace, která byla nastavena nejméně šest měsíců před rozvojem současné fáze, tato nebyla měněna v průběhu sledování. U všech nemocných došlo od šestého týdne léčby k poklesu HAMD skóre alespoň o 40 % proti výchozí hodnotě. Milnacipran byl dobře snášen, vedlejší účinky byly přechodné, nebyly důvodem k přerušení léčby. Během šesti měsíců nedošlo k rozvoji manické fáze.

Limitujícím faktorem studie je do jisté míry její design. Šlo o otevřené sledování s relativně malým počtem nemocných. K tomu uvádíme:

1. Otevřenou studií při zachování případné dosavadní profylaktické terapie jsme se chtěli přiblížit co nejvíce běžné praxi. Navíc všichni nemocní byli na počátku studie v depresivní fázi, můžeme tedy říci, že profylaktická léčba v daný okamžik selhala.
2. Relativně malý počet nemocných byl dle našeho názoru kompenzován délkou sledování. Výsledky považujeme za pilotní, průběžně probíhá rozšíření souboru.

Literatura

1. Basire S. Psychotropic drug directory 2000. Mark Alen Publishing, Ltd., Jesses Farm, 2001, 340 s.
2. Briley M, Prost JF, Moret C. Preclinical pharmacology of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996; (suppl. 11) 4: 10–14.
3. Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1998: 2918 s.
4. Clerc G, et al. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenalin inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001; 16: 1–7.
5. Cozza KL, Armstrong SC. The cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2001: 262 s.
6. Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary psychiatry. Springer, Berlin, 2001; 2258 s.
7. Kasper S, Pletan Y, Solies A, Tournoux A. Comparative studies with milnacipran and tricyclic antidepressants in the treatment of patients with a major depression: a summary of clinical trials. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996; 11 (4): 35–39.
8. Moret C, Charveron M, Finberg JPM, Briley M. Biochemical profile of milnacipran, a potential fourth generation antidepressant drug. *Neuropharmacology*, 1985; 24: 1211–1219.
9. Moret C, Briley M. In vivo study of monoamines neurotransmission by milnacipran. *Brain Research Association Abstracts*, 1996; 13: 35.
10. Montgomery SA, et al. Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996; (suppl. 4) 11: 47–51.
11. Pidman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Maxdorf, Praha, 2. rozšířené vydání, 2002: 48 s.
12. Preskorn SH. Outpatient management of depression. Professional Communication, Inc, Caddo 1999: 256 s.
13. Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Briley M. Milnacipran, a new serotonin and noradrenalin reuptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*, 1997; 12: 99–108.
14. Raboch J, Zvolský P, et al. Psychiatrie. Praha, Galén a Univerzita Karlova, Karolinum, 2001: 622 s.
15. Rouet RH, et al. Comparative in vivo and in vitro study of the cardiac effect of milnacipran and imipramine. *Fundam. Clin Pharmacol*, 1989; 3: 237–224.
16. Rouillon F, et al. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12 month placebo – controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 133–140.
17. Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of psychotropic pharmacotherapy, Martin Dunitz, London, 2000: 235 s.
18. Stahl MS. Psychopharmacology of antidepressants. Martin Dunitz, London, 1997: 114 s.
19. Spencer AM, Wilde MI. Milnacipran, a review of its use in depression. *Drugs*, 1998; 56 (3): 405–427.
20. Stahl MS. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. Cambridge University Press, Cambridge, 2000; 176 s.