

MILNACIPRAN U DEPRESIVNÍCH NEMOCNÝCH STARŠÍCH 60 LET

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

Autoři uvádějí stručnou problematiku a specifitu deprese vyššího věku. Na základě literárních údajů i vlastních zkušeností uvádějí předpokládané výhody milnacipranu, druhého SNRI, které je k dispozici, při léčbě depresivních seniorů. Zpracovány byly výsledky osmítýdenní léčby milnacipranem u 16 depresivních pacientů velmi vysokého věku (průměrný věk 69,5 let). Bylo konstatováno, že sledování dokončilo 12 nemocných, u nichž byl zaznamenán dobrý terapeutický účinek a dobrá snášenlivost léku. Celkem čtyři případy byly ze sledování vyřazeny, a to do konce druhého týdne. Závažné vedlejší účinky nebyly zaznamenány. Sledování potvrzuje, že milnacipran představuje účinnou a bezpečnou alternativu léčby deprese u seniorů.

Úvod

Podíl počtu seniorů ve světě narůstá. Zřetelný je tento trend ve vysoce rozvinutých zemích. Rovněž v oblastech tzv. třetího světa se průměrný věk obyvatelstva prodlužuje. Hlavní příčinou tohoto procesu jsou ekonomicko-sociální aspekty. Ekonomický pokrok přináší zákonitě změny v sociální sféře, v kulturních tradicích, způsobech zaměstnání a relaxace, v nutričních zvycích, umožňuje zvyšování úrovně preventivní i hygienické péče a také vyšší kvalitu a dosažitelnost zdravotnických služeb. Jedním z důsledků těchto změn je stárnutí populace, a to nejen v dimenzi století, ale kupříkladu i v průběhu posledních pěti let. V roce 1997 bylo na světě 6 % populace starší 65 let. V roce 2002 to bylo již 10 %, přičemž v některých regionech až 30 % (1, 17, 20, 24, 31). To s sebou mimo jiné přináší nárůst tělesných onemocnění, celé řady neurodegenerativních a dalších psychických nemocí, mezi nimi i deprese. Nejméně 75 % lidí starších 65 let trpí alespoň jednou nemocí, 70 % z nich dvěma a více (17, 20, 25). Vyskytne-li se v tomto věku deprese, musíme proto ve většině případů počítat také s výraznou komorbiditou (25, 31).

Podle zahraničních studií je prevalence depresivní fáze v populaci nad 65 let 1,4 % u žen a 0,4 % u mužů (11, 17). Tento nález je nižší, než je tomu u mladší populace. Je třeba připomenout, že k tomuto výsledku se dostaneme, hovoříme-li o plně vyjádřené depresi, která splňuje kritéria pro diagnostiku depresivní fáze (7, 9, 12, 31). Zahrneme-li však výskyt všech depresivních symptomů u seniorů, pak je incidence asi 10 %. Při aktivním cíleném vyhledávání lze zjistit, že dokonce 15–25 % populace vyššího věku vykazuje některé z depresivních příznaků (1, 25, 31). Tito lidé nesplňují kritéria pro diagnózu depresivní poruchy (depresivní fáze), přesto uvedené symptomy vedou k narušení jejich běžných životních rolí. Depresivní příznaky zde mohou být součástí některých dalších psychických nemocí, například dystymie nebo úzkostně depresivních poruch.

Diagnostika deprese vyššího věku má svá úskalí. Tito nemocní méně verbalizují depresivní symptomy než mladší jedinci, neboť jsou preferenčně více centrováni na obtíže tělesné (9, 21, 25). Případná kognitivní porucha může zhoršit sdělení prožitku deprese (12, 21, 24, 25). Stáří bývá spojeno se ztrátami v osobním životě a smutek bývá považován za jeho běžný projev. Řada zdravotnických pracovníků vytrvale pátrá u nemocných vyššího věku po

tělesném onemocnění a duševní změny jsou chápány jako nepodstatné (9, 21, 25).

V populaci, která je pravidelně sledována praktickými a interními lékaři, pak docházíme k odlišným nálezům – deprese je diagnostikována častěji. Klinicky signifikantní depresivní symptomy má 20–40 % geriatrických pacientů v péči praktického lékaře, přibližně třetina z nich prožívá zcela jasnou depresivní fázi (17, 25, 31). Přibližně 10 % hospitalizovaných nemocných vyššího věku splňuje kritéria pro diagnózu depresivní fáze. Další čtvrtina má depresivní symptomy nesplňující plně tato kritéria. Podle některých autorů se s depresivními symptomy u tělesných nemocných vyššího věku setkáváme až v 60 % (9, 11, 31). V zařízeních dlouhodobé péče můžeme počítat s 20 %, resp. 45 % depresivních nemocných (17, 25, 31). Relativně velké rozdíly jsou dány metodikou zjišťování, pohlavím, věkem a také typem daného zařízení, kde se vyšetřovaný nachází (1, 17, 31). U nemocných s malignitou se deprese vyskytuje až ve 45 % případů (24). Do dvou týdnů se rozvine deprese až u 50 % nemocných po proběhlé akutní cévní příhodě mozkové (4, 19). U 45 % pacientů po infarktu myokardu jsou přítomny depresivní příznaky do několika dnů, u další třetiny do 3–4 měsíců (4, 19). Parkinsonova nemoc je depresivní symptomatikou provázena ve 30–50 %, podle některých autorů až v 70 % případů. Pětina z nemocných prožívá typickou fázi (4, 25). U nemocných s Alzheimerovou demencí, kteří jsou hospitalizováni, se předpokládá 50 % podíl depresivních. Pokud jsou v domácím prostředí, činí odhad 5–35 % (21, 25). Agrese a iritabilita u demenčních nemocných je v 80 % průvodním znakem deprese (11, 25). U vaskulárních forem demence se předpokládá ještě vyšší podíl depresí. Demence s Lewyho tělísky je provázena depresí až ve 40 % případů (1, 21, 25).

V léčbě deprese seniorů je třeba podávat taková antidepresiva, která jsou nejen dostatečně účinná, ale i bezpečná z hlediska farmakokinetických a farmakodynamických vlastností (10, 28, 33). Největší zkušenosti jsou s antidepresivy SSRI. Nabízejí se i další alternativy, jako jsou SNRI, mirtazapin či bupropion SR. V naší práci jsme se rozhodli pro léčbu představitelem skupiny SNRI – milnacipranem (Ixel). SNRI antidepresiva jsou na rozdíl od SSRI lehce aktivující, čehož můžeme v indikovaných případech dobře využít (3, 13). Na druhé straně může být tato vlastnost vykoupena přechodným nárůstem úzkosti (více po venlafaxinu) (14, 27, 32). SNRI jsou poněkud lépe než SSRI snášena trávicím traktem (13, 23, 26). Riziko zvýšení krevního tlaku není

vysoké (vyšší po venlafaxinu), vedení srdeční neovlivňují (2, 15, 26). Riziko vzniku případných lékových interakcí je nižší, než je tomu u fluoxetinu či paroxetinu (2, 6, 33).

Milnacipran je vedle venlafaxinu druhým zástupcem skupiny SNRI, který je registrovaný na našem trhu. Jeho schopnost bránit zpětnému vychytávání noradrenalinu a serotoninu je vysoce specifická (3, 14, 23, 32), nevykazuje proto afinitu ke 40 různým postsynaptickým receptorům. S ohledem na případné nežádoucí účinky je třeba zdůraznit zvláště absenci interakcí s receptory cholinergními, histaminergními, serotoninergními a adrenergními (14, 15, 32). Tato vlastnost zabezpečuje dobrý toleranční profil milnacipranu (3, 14, 23, 32). Vzhledem k mechanismu účinku vykazuje minimální sedativní vlastnosti (23, 32). U zdravých dobrovolníků nenarušuje kognitivní funkce, nepotencuje účinky alkoholu a není kardiotoxický (16, 26, 32). U rizikových skupin nemocných může dojít k nevýznamnému zvýšení krevního tlaku (6, 27).

Výhodou milnacipranu je vyvážená schopnost blokovat zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu: v dávkách od 25 mg do 400 mg je poměr blokady serotoninu a noradrenalinu prakticky stále 1:1 (3, 13, 14, 15). 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 (3, 5, 15, 32). 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 potřebná vymývací fáze (16). Je minimálně metabolizován játry (nejméně 50 % se vyloučí močí nezmetabolizováno), neinhibuje enzymatický systém P450 (16).

Klinická účinnost milnacipranu byla prokázána v řadě studií, a to jak vůči placebu, tak v porovnání s tricyklickými antidepresivy a SSRI (13, 16, 23, 27, 32). 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 (5, 18, 16, 32).

V naší minulé studii (18) jsme rovněž prokázali dobrou účinnost i snášenlivost milnacipranu. Pokusili jsme se na základě vlastních zkušeností i literárních údajů najít, komu je milnacipran určen a pro jakou skupinu depresivních nemocných je méně vhodný. Určen je zvláště pro ty depresivní nemocné, kde je nežádoucí sedace během dne, kde je vhodná a potřebná aktivace, tam, kde je třeba rychlý nástup účinku, u nemocných inhibovaných, hypersomnických, u nemocných s tělesnými nemocemi užívajících řadu dalších léků (šetrný metabolismus, nehrozí lékovými interakcemi). Je rovněž vhodný u nemocných, kteří nejsou dostatečně kompenzováni na dosavadní terapii nebo ji špatně snášejí. Za méně vhodné pacienty pro léčbu milnacipranem v prvním kroku považujeme ty, kteří trpí výraznou úzkostí, jsou agitováni, trpí insomnií, vhodní nejsou nemocní s dekompenzovanou hypertenzí. Vzhledem k to-

mu, že milnacipran vyžaduje podávání ve dvou denních dávkách, je správné volit ty nemocné, u nichž lze zajistit dobrou compliance.

Cíl

Za otevřených podmínek zhodnotit účinnost a snášenlivost milnacipranu v osmítýdenní léčbě nemocných starších 60 let, trpících periodickou depresivní poruchou (F 33), popřípadě depresivní fází (F 32).

Soubor a metodika

Do sledování bylo zařazeno 16 ambulantních nemocných, 6 mužů a 10 žen ve věku 60–74 let (tabulka 1). Zařazení byli nemocní v akutní fázi lehké a středně těžké deprese (HAMD skóre 18–24), tabulka 2.

Celkem 11 nemocných trpělo periodickou depresivní poruchou (F33), u pěti šlo o první fázi deprese (F32). Charakteristika onemocnění a současné fáze jsou uvedeny v tabulce 3.

Přehled dalších přítomných nemocí uvádí tabulka 4.

Tabulka 1. Soubor pacientů

Celkem 16 nemocných léčených ambulantně	
mužů	6
žen	10
Věk v rozmezí 60 – 74 let (průměr 69,5 roku)	

Tabulka 2. Vstupní kritéria

Diagnóza:	F32, F33
HAMD:	18–24
Věk:	> 60 let
Ostatní:	nepřítomnost jiné závažné duševní či tělesné poruchy

Tabulka 3.

Diagnóza:	
Deprese F32	5 nemocných
Deprese F33	11 nemocných
	HAMD 18–24
Délka onemocnění:	1 měsíc – 20 let
Počet epizod včetně současné:	
1 epizoda	5 nemocných
2–4 epizody	7 nemocných
>4 epizody	4 nemocní

Tabulka 4.

Další psychiatrické nemoci:	
Demence F00	3 nemocní
F01	4 nemocní
	MMSE 18–25
Ostatní:	
F40	1 nemocný
F41	3 nemocní
Další nemoci:	
ICHS	4 nemocní
hypertenze	5 nemocných
GI	6 nemocných
Parkinsonova nemoc	2 nemocní
Ostatní	4 nemocní

Schéma sledování nemocných ukazuje tabulka 5. Kromě psychiatrického vyšetření, hodnocení HAMD a zjišťování vedlejších účinků (formou spontánních sdělení a cílenými dotazy) byla hodnocena EKG křivka, krevní tlak a běžné laboratorní parametry. Hodnocení EKG proběhlo po čtyřech týdnech léčby, v případě změny bylo plánováno při dalších kontrolách.

Léčba

Nemocní byli nejméně tři dny před zahájením sledování bez aktivní antidepresivní terapie, řada z nich byla bez léčby více než měsíc. Milnacipran 50 mg tbl. byl podáván za otevřených podmínek, a to v jedné (ranní) denní dávce po čtyři dny (50 mg pro die), dále ve dvou denních dávkách (100 mg pro die, ráno a večer).

V sedmi případech pokračovala již dlouhodobě podávaná profylaktická léčba, během studie byl u dvou nemocných přidán lamotrigin jako nový stabilizátor nálady.

Nemocným byla samozřejmě ponechána léčba kognitivní. Pokud užívali antipsychotika, byli sledováni pouze takoví pacienti, u nichž šlo o minimální dávku (tiapridal 200 mg, risperidon 0,5–1 mg, perfenazin 8 mg).

Možnou přídatnou medikací, kterou jsme podávali, byl zopiclon / zolpidem. Pro korekci úzkosti bylo možné podat alprazolam do 1 mg denně, a to ne déle než dva týdny. Terapii podrobně shrnuje tabulka 6.

Výsledky

Milnacipran byl podáván podle uvedeného schématu. Průběh klinického stavu hodnoceného podle škály HAMD

Tabulka 5.

Den	1.	14.			
Týden (7. den týdne)			4.	6.	8.
Komplexní psychiatrické vyšetření + HAMD	+	+	+	+	+
Vedlejší účinky		+	+	+	+
EKG	+		+		X
TK/pulz	+	+	+	+	+
Laboratorní vyšetření	+		X		X
Poznámka: + provedení vyšetření X provedení vyšetření dle úvahy lékaře					

Tabulka 6. Přehled psychofarmak podávaných během sledování

Milnacipran:	
	1.–4. den 50 mg/den od 5. dne 100 mg/den
Stabilizátory nálady:	
carbamazepin	2 již probíhající léčba
valproát	3 již probíhající léčba
lithium	2 již probíhající léčba
lamotridigin	2 nově podán
Ostatní psychofarmaka:	
donepezil	2
rivastigmin	2
galantamin	1
antipsychotika	10
tiapridal	8
risperidon	2
perfenazin	1

ukazuje graf 1. Na konci sledování, po osmi týdnech, došlo k průměrnému poklesu skóre z 21,3 na 8,2. Z hlediska vývoje léčby považujeme za důležitý fakt, že u všech nemocných, kteří dokončili studii, došlo alespoň ke 40% poklesu skóre HAMD do konce osmého týdne sledování.

Zopiclon / zolpidem jako přídatná medikace byl použit na přechodnou dobu v pěti případech, a to od 7 do 21 dnů, alprazolam u dvou nemocných od 5 a 12 dnů.

Vedlejší účinky nebyly časté a nebyly závažné. Jejich přehled včetně důvodů přerušení shrnuje tabulka 7. Nedošlo ke změnám EKG křivky, neobjevila se tachykardie. V jednom případě došlo k nevýznamnému zvýšení systolického tlaku o 15 %, což bylo zjištěno při plánovaném kontrolním měření, stav nebyl provázen fyzickými obtížemi, přesto byl milnacipran vysazen.

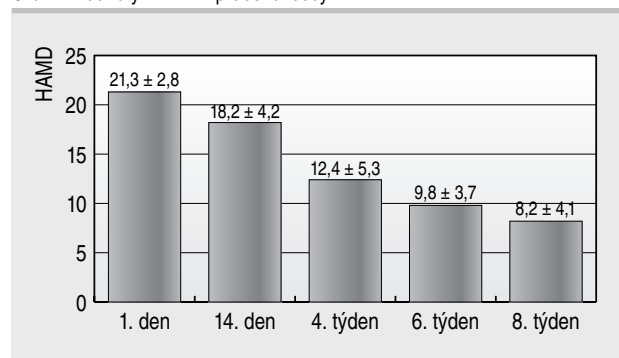
Diskuze

Milnacipran byl podáván v akutní fázi lehké a středně těžké deprese u nemocných průměrného věku přes 69 let. Dle literární rešerše jde s ohledem na vysoký věk o zcela ojedinělý soubor (16, 27, 32). Sledování nemocných trvalo osm týdnů. Milnacipran prokázal rychlý nástup účinku. Do osmého týdne došlo alespoň ke 40% redukci skóre HAMD u všech nemocných, kteří dokončili sledování. Tolerance byla rovněž velmi dobrá – dokončilo 75 % nemocných. Nástup účinku byl o něco pozvolnější, než udávají literární údaje i empirické zkušenosti (16, 18, 32), tyto práce však nezahrnují nemocné vysokého věku. Čtvrtina pacientů vyřazených ze sledování je číslo u takového po-

Tabulka 7. Vedlejší příznaky a důvody k vyřazení

Vedlejší příznaky trvající déle než čtyři dny:	
vertigo, cefalea	2
zvýšení TK	1
slabost	2
úzkost	1
nespavost	5
obstipace	5
palpitace	3
Vyřazení:	
4 pacienti	7. den sledování 1 pacient 14. den sledování 3 pacienti
Důvody vyřazení:	
nedostatečná účinnost	2
vertigo + cefalea	1
cefalea + zvýšení TK	1

Graf 1. Hodnoty HAMD v průběhu léčby



pulace velmi příznivé (7, 8, 10, 32). Důvodem vysazení přitom nebyl žádný závažný nežádoucí účinek, což je ve shodě s předpoklady (16, 18, 27, 32). Compliance byla dostatečná, lék nebyl svévolně vysazen. K přerušení léčby došlo nejpozději do konce druhého týdne u čtyř nemocných, a to po dohodě s lékařem pro vertigo, cefaleu, zvýšení krevního tlaku a nedostatečnou účinnost. Během sledování se nevyskytly gastrointestinální obtíže typické pro SSRI (nauzea, nechutenství), a to ani v případech, kdy nemocní užívali více léků i z interní indikace, což zvláště v případě somaticky nemocných je velmi dobré zjištění (4, 21). Z hlediska kardiovaskulárního byl milnacipran rovněž bezpečný, nedošlo ke změně EKG křivky, neobjevila se tachykardie, jen v jednom případě byl vysazen pro 15% nárůst systolického tlaku. Tyto výsledky jsou dány dle našeho názoru receptorovou a mediátorovou selektivitou léku. Výsledky považujeme u daného souboru za velmi dobré. Kardiovaskulární bezpečnost antidepressiv je po stránce teoretické často vysvětlována a diskutována (19, 22), praktických publikovaných sledování je však stále málo, nicméně prokazují význam selektivní monoaminové blokády, a tím i SSRI (8, 19, 30). Frekvence ani závažnost vedlejších účinků nebyly vysoké, ty které vedly k vysazení, byly z části i v souvislosti s vysokým věkem a tělesnými chorobami, případně dalšími podávanými léky jiných oborů. Délka výskytu nežádoucích účinků u těchto nemocných, kteří studii dokončili, byl nízký, nepřesáhl dva týdny. U žádného nemocného jsme nezaznamenali v průběhu léčby nárůst únavy ani se neobjevil útlum, což je ve většině případů v gerontologii mimořádně důležité (7, 10, 21, 31). V případě Parkinsonovy nemoci nedošlo subjektivně ke zhoršení obtíží, což vysvětlujeme především adrenergním působením milnacipranu (15, 16, 18, 32). Předpoklad dobré tolerance u nemocných takto vysokého věku je dán absencí interakcí s nežádoucími receptorovými systémy a vyvážeností blokády zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, kterým se milnacipran vyznačuje (3, 13, 15, 32).

Závěr

Jde o osmitýdenní sledování u ne příliš početného vzorku nemocných. Jeho ojedinělost spatřujeme ve složení souboru – průměrný věk pacientů je přes 69 let (rozmezí 60–74 let). Milnacipran prokázal dobrou účinnost v léčbě lehce a středně těžce depresivních seniorů. Šlo sice o otevřené sledování, na druhou stranu byli léčeni nemocní velmi vysokého věku, tedy takoví, kteří jsou zatíženi ještě řadou dalších nemocí a podáváním jiných léků. Bezpečnost milnacipranu byla dostatečná, nebyl zaznamenán žádný závažný nežádoucí účinek. Nebyly zaznamenány změny na EKG, ke klinicky nevýznamnému zvýšení krevního tlaku došlo v jednom případě. Milnacipran představuje účinnou a bezpečnou alternativu v léčbě depresivních nemocných vyššího věku, tedy nemocných specifických a svým způsobem i rizikových.

Literatura

1. Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP. Pharmacotherapy of depressive disorders in older patients. Comprehensive Neuroscience, Inc., New York, 2001: 76 s.
2. Basire S. Psychotropic drug directory 2002. Mark Allen Publishing, Ltd., Jesses Farm, 2002, 340 s.
3. Briley M, Prost JF, Moret C. Preclinical pharmacology of milnacipran. Int Clin Psychopharmacol, 1996; 11 (suppl. 4): 10-14.
4. Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1998: 2918 s.
5. Clerc G, et al. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenalin inhibitor. Int Clin Psychopharmacol, 2001; 16: 1-7.
6. Cozza KL, Armstrong SC. The cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2001; 262 s.
7. Flint AJ, Rifat SL. Maintenance treatment for recurrent depression in late life: a four year outcome study. Am. J. Geriatr. Psychiatry, 2000; 8 (2): 112-116.
8. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. Sertraline treatment of major depression in patients with acute IM or unstable angina. JAMA, 2002; 288, 6: 701-709.
9. Gottfried CG, Karlsson I. Depression in later life. OCC, Ltd., Oxford, 1997: 58 s.
10. Goodyer IM. Unipolar depression. Oxford University Press, New York, 2003: 212 s.
11. Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary psychiatry. Springer, Berlin, 2001; 2258 s.
12. Jacobson SA, Pies RW, Greenblatt DJ. Handbook of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002: 496 s.
13. 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.
14. Moret C, Charveron M, Finberg JPM, Briley M. Biochemical profile of milnacipran, a potential fourth generation antidepressant drug. Neuropharmacology, 1985; 24: 1211-1219.
15. Moret C, Briley M. In vivo study of monoamines neurotransmission by milnacipran. Brain Research Association Abstracts, 1996; 13: 35.
16. Montgomery SA, et al. Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. Int. Clin. Psychopharmacol., 1996; 11 (suppl. 4): 47-51.
17. Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease. Cambridge, Harvard University Press, 1996.
18. Pidrman V. Deprese seniorů. Maxdorf, Praha, v tisku.
19. Pidrman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. 2. doplněné vydání, Maxdorf, Praha, 2002: 48 s.
20. Pidrman V. Deprese v perimenopauze. Galén, Praha, 2001: 32 s.
21. Pidrman V, Bouček J, Kryl M. Deprese v interní medicíně. PCP, Praha, 2003; 46 s.
22. Preskorn SH. Outpatient management of depression. Professional Communication, Inc., Caddo, 1999: 256 s.
23. 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.
24. Raboch J, Zvolský P, et al. Psychiatrie. Praha, Galén a Univerzita Karlova, Karolinum, 2001; 622 p.
25. Reuben BD, Herr KA, Pacala JT, et al. Geriatrics at your fingertips. Blackwell Publishing, Inc., Malden, 2003: 240 s.
26. 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.
27. 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.
28. Schaltberg AF, Cole JO, DeBatista C. Manual of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2003; 700 s.
29. Smolik P. Duševní a behaviorální poruchy. Průvodce klasifikací, nástin nozologie, diagnostika. Maxdorf, Praha, 1996: 504 s.
30. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. Drug Aging, 2001; 18 (5): 355-368.
31. Spar EJ, La Rue A. Concise guide to geriatric psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002; 372 s.
32. Spencer AM, Wilde MI. Milnacipran, a review of its use in depression. Drugs, 1998; 56 (3): 405-427.
33. Stahl MS. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, Cambridge, 2002: 602 s.