

VENLAFAXIN V LIEČBE DEPRESÍVNÝCH PORÚCH V STAROBE

doc. MUDr. Eduard Kolibáš, CSc.

Klinika gerontopsychiatrie LFUK a FNŠP Milosrdných bratov, Bratislava

Autor spracoval údaje o akútnej (8-týždňovej) fáze ambulantnej liečby súboru 34 pacientov s rekurentnou depresívnou poruchou (30 pacientov) a pacientov s depresívnou poruchou pri bipolárnej afektívnej poruche (4 pacienti) vo veku 65–84 rokov (priemerný vek 72,21 r.). V hodnotenom 8-týždňovom období dosiahlo remisiu 44,12 % pacientov, výrazné zlepšenie stavu sa dosiahlo u ďalších 32,35 % pacientov.

Mierne nežiaduce účinky liečby sa vyskytli u 26,47 % pacientov, stredne ťažké alebo ťažké nežiaduce účinky sa zaznamenali u 5,88 % pacientov. U žiadneho z pacientov sa nezistilo zhoršenie somatického stavu v priebehu liečby. Pozoroval sa štatisticky nevýznamný trend zvyšovania frekvencie nežiaducich účinkov liečby pri vyšších iniciálnych denných dávkach venlafaxínu a tiež štatisticky nevýznamný trend zvyšovania frekvencie remisii pri použití vyšších maximálnych denných dávok lieku. Získané údaje sa zhodujú s údajmi z kontrolovaných štúdií a potvrdzujú dobrú účinnosť, bezpečnosť a dobre tolerovanie liečby venlafaxínom pacientmi vo vyššom veku.

Úvod

Depresie sú najčastejšími psychickými poruchami v dospelosti aj v starobe. Celoživotná prevencia depresii sa odhaduje na 15% (5). Depresívne poruchy sú zvlášť časté v skupine starých ľudí. Veľkou depresiou (podľa DSM-IV) trpí 1,4% žien a 0,4% u mužov starších ako 64 rokov, ale takmer štvrtina starých ľudí prekoná ľahké a tzv. subklinické depresívne poruchy (1, 2, 13). Depresívne poruchy – a to aj ľahké – výrazne znižujú kvalitu života a funkčnú kapacitu ľudí a sú vážnym rizikovým faktorom zvýšenej morbidita a mortality (14). Depresie v starobe majú všeobecne horšiu prognózu ako depresie v mladších vekových skupinách. Súvisí to s častejšie sa vyskytujúcimi nepriaznivými psychologickými a sociálnymi faktormi aj častejšími somatickými chorobami a organickými léziami mozgu (3). Najdôležitejším prognostickým faktorom je však včasná a adekvátna liečba antidepresívami (12).

V súčasnosti je dostupné široké spektrum antidepresív (AD). K najnovším skupinám AD patria inhibitory spätného vychytávania serotonínu a noradrenalinu na synapsách (SNRI). Do tejto skupiny patrí aj venlafaxín. Podľa výsledkov kontrolovaných štúdií je venlafaxín účinné antidepresívum s rýchlym nástupom účinkov a relatívne vysokým podielom pacientov, u ktorých sa už v akútnej liečbe dosiahne remisia (9). Jeho účinnosť je porovnateľná s tricyklickými antidepresívami (6). Medzi ďalšie vlastnosti venlafaxínu, ktoré predurčujú jeho použitie u pacientov vyššieho veku patria bezpečnosť liečby a nízke riziko interakcií s inými farmakami (11). Pre účinnosť, frekvenciu nežiaducich účinkov porovnateľnú s antidepresívami zo skupiny SSRI a relatívne vysokú bezpečnosť aj pri predávkovaní patrí venlafaxín medzi lieky prvej voľby pri depresii v starobe (1, 17).

Podmienky liečby v kontrolovaných štúdiách sa odlišujú od bežných podmienok v našej praxi a preto sú dôležitou súčasťou poznatkov o liekoch aj skúsenosti z reálnej praxe. V prítomnej práci sme zhrnuli skúsenosti ambulantných lekárov s liečbou starých ľudí s depresívnymi poruchami venlafaxínom. Pokúsili sme sa hodnotiť aj postup lekárov pri liečbe depresii venlafaxínom.

Pacienti a metodika

Súbor sme vytvorili z náhodného 500-členného výberu z viac ako 1 100 ambulantných pacientov liečených venlafaxínom. Údaje o 500-člennom výbere a spôsobe hodnotenia sme prezentovali v predchádzajúcej práci (10). Pacienti s diagnózami rekurentnej depresívnej poruchy a depresívnej poruchy pri bipolárnej afektívnej poruche (bipolárnej depresie) tvorili 165 člennú skupinu v ktorej bolo 34 (20,61%) pacientov vo veku 65 a viac rokov. V jednotlivých výberoch sme zaraďovali všetkých pacientov liečených venlafaxínom, aj tých u ktorých sa liečba venlafaxínom ukončila pred uplynutím 8-týždňového obdobia. Ambulantní lekári zaznamenali údaje o primárnej psychickej poruche, pridružených poruchách a somatickom stave chorých. Účinnosť liečby a prítomnosť nežiaducich účinkov ošetrojúci lekári hodnotili (na základe štandardného psychiatrického vyšetrenia) po 2-, 4- a 8-týždňovej liečbe. Intenzitu NÚL ošetrojúci lekári hodnotili na 3-stupňovej škále, účinnosť liečby hodnotili na 4-stupňovej škále. Zaznamenávali sa aj komplikácie liečby, prípadné zhoršenie somatického stavu a spolupráca pacientov počas liečby.

Spracovali sme údaje o dávkovaní venlafaxínu, účinnosti liečby, prítomnosti a intenzite nežiaducich účinkov liečby (NÚL). Analyzovali sme tiež údaje o iniciálnych denných dávkach

venlafaxínu a maximálnej dennej dávke, ktorá sa dosiahla počas 8 týždňovej liečby. NÚL sme evidovali bez ohľadu na to, pri ktorom z vyšetrení boli prítomné. Účinnosť liečby sme vyhodnotili podľa výsledkov vyšetrenia na konci 8-týždňového obdobia.

Výsledky

Súbor pozostáva z 34 pacientov vo veku 65–84 rokov (priemerný vek 72, 21 r.). Základné údaje o súbore pacientov uvádzame v tabuľke (tabuľka 1). Ženy tvorili 73,53% súboru, u 30 pacientov bola diagnostikovaná rekurentná depresívna porucha, u ďalších štyroch pacientov (11,76% súboru) išlo o depresiu pri bipolárnej afektívnej poruche. Z grafického znázornenia vekovej štruktúry súboru je zjavný posun vo vekovej distribúcii u žien smerom k vyšším vekovým skupinám (graf 1), rozdiel v priemernom veku medzi skupinou žien a skupinou mužov je však malý (72,48 r. : 71,44 r.). Pacienti bez somatických chorôb tvorili necelých 11,8 % súboru, 55, 9 % pacientov malo ľahké telesné choroby a takmer tretina pacientov mala vážne telesné choroby (tabuľka 2).

Liečba venlafaxínom sa u trinástich (38,24%) pacientov začala dennou dávkou 100 mg. Priemerná iniciálna denná dávka venlafaxínu v celom súbore bola 87,5 mg.

Tabuľka 1. Základné charakteristiky súboru

Charakteristiky	
Počet pacientov	34
• ženy	25
• muži	9
Vekové rozpätie	65–84 r.
Priemerný vek	72,21 r.
Diagnostická štruktúra	
• rekurentné depresie	30
• bipolárne depresie	4

doc. MUDr. Eduard Kolibáš, CSc.

Klinika gerontopsychiatrie LF UK a FNŠP Milosrdných bratov Bratislava, Kráľská 22, 821 05 Bratislava

e-mail: eduard.kolibas@fmed.uniba.sk

V priebehu liečby sa denné dávky venlafaxínu výraznejšie nezmenili. Len u jedenástich pacientov sa dosiahli denné dávky 150 alebo viac mg, najvyššia denná dávka venlafaxínu počas 8-týždňovej liečby bola 200 mg a priemerná maximálna denná dávka bola 121,3 mg (tabuľka 3).

Počas 8-týždňovej liečby pätnásť (44,12 %) pacientov dosiahlo remisiu, u ďalších jedenástich (32,35 %) pacientov liečba viedla k výraznému zmierneniu depresie. Len u dvoch (5,88 %) pacientov bola liečba venlafaxínom neúčinná (graf 2).

Pri porovnaní účinnosti liečby v skupinách s rôzne vysokými maximálnymi dennými dávkami venlafaxínu sme zistili, že v skupine s maximálnymi dennými dávkami v rozmedzí od 150 do 200 mg sa remisia dosiahla u 54,5%. V skupine s maximálnymi dennými dávkami 50 až 75 mg len 25% pacientov dosiahlo remisiu (tabuľka 4). Rozdiel vo frekvencii remisii medzi skupinou s najnižšími a najvyššími maximálnymi dennými dávkami venlafaxínu je výrazný, nie je však štatisticky významný ($\chi^2 = 0,1752$; $p > 0,05$).

Liečbu pacienti dobre tolerovali. U žiadneho z pacientov nedošlo k prerušeniu liečby pred ukončením 8-týždňového obdobia a u žiadneho z pacientov sa tiež nezaznamenalo zhoršenie spolupráce. U viac ako dvoch tretín (67,65 %) pacientov sa neobjavili žiadne nežiaduce účinky liečby (NÚL, graf 3). Deväť (26,47%) pacientov malo mierne NÚL. Stredne ťažké alebo ťažké NÚL mali dvaja (5,88 %) pacienti. Nežiaduce účinky sa objavili v prvých dvoch týždňoch liečby, po 4-týždňovej liečbe boli NÚL prítomné len u štyroch (11,76%) pacientov.

Porovnali sme frekvenciu NÚL v skupinách pacientov s nízkymi a s vysokými iniciálnymi dávkami venlafaxínu. V skupine dvanástich pacientov u ktorých liečba začala dennými dávkami 50 alebo 75 mg venlafaxínu sa nežiaduce účinky vyskytli u troch (25 %) pacientov. Z deviatich pacientov, u ktorých sa liečba venlafaxínom začala dennými dávkami 125 až 150 mg sa nežiaduce účinky objavili u štyroch (44, 4%) z nich (tabuľka 5). Rozdiel vo frekvencii NÚL medzi skupinou s najnižšími iniciálnymi

dávkami a skupinou s najvyššími iniciálnymi dávkami nie je štatisticky významný ($\chi^2 = 0,8753$; $p > 0,05$).

Počas 8-týždňovej liečby sa nevyskytli žiadne komplikácie liečby a u žiadneho z pacientov nedošlo v sledovanom období k zhoršeniu somatického stavu.

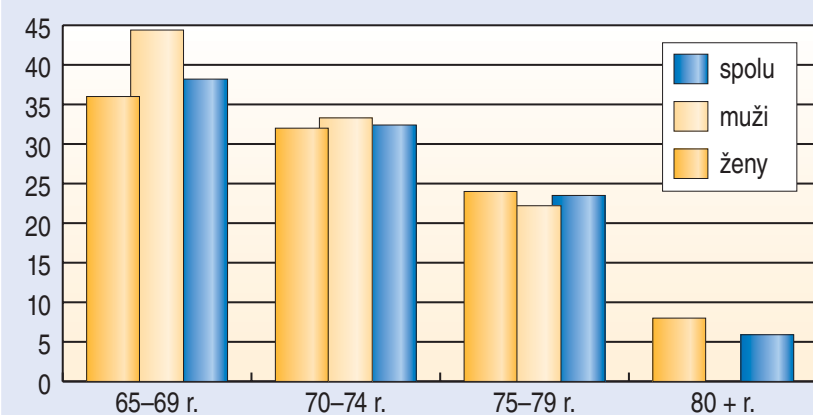
Diskusia

Z diagnostického hľadiska nie je nami hodnotený súbor homogénny, rekurentné depresie a depresie pri bipolárnej afektívnej poruche sú však nozologicky blízke psychické poruchy a hranica medzi rekurentnou depre-

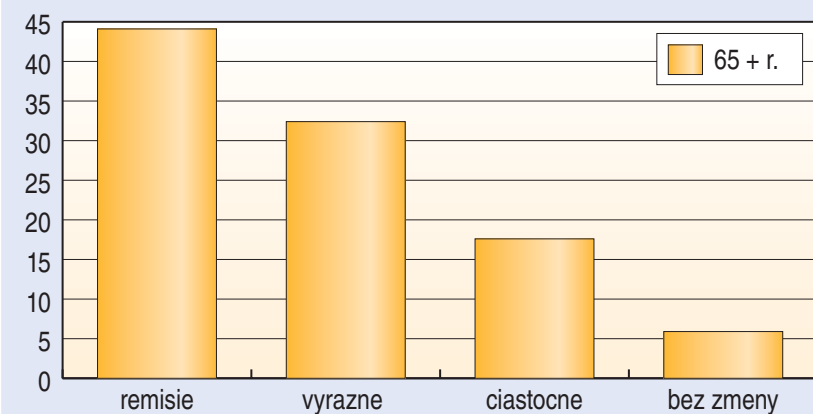
sívnu poruchou a bipolárnou depresiou je v diagnostickej praxi neostrá.

Získané výsledky sa zhodujú s výsledkami kontrolovaných štúdií, v ktorých sa zistila vysoká účinnosť venlafaxínu (6). Osem týždňová liečba viedla u 80 % pacientov nami hodnoteného súboru k remisii alebo k výraznému zmierneniu depresie. Tento výsledok považujeme, aj vzhľadom na vysoký priemerný vek a zlý somatický stav pacientov, za mimoriadne priaznivý. Nami pozorovaná (štatisticky nevýznamná) tendencia vyššej účinnosti venlafaxínu u pacientov liečených vyššími dennými dávkami lieku je v súlade

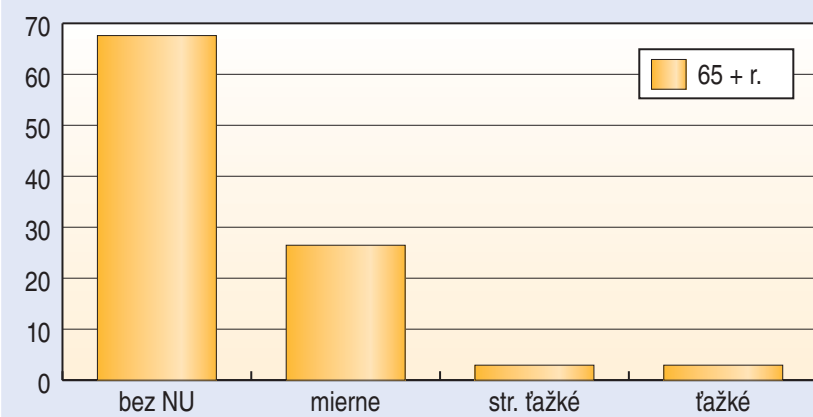
Graf 1. Veková štruktúra súboru



Graf 2. Hodnotenie účinnosti liečby venlafaxínom (na konci 8 týždňovej liečby)



Graf 3. Nežiaduce účinky pri liečbe venlafaxínom



Tabuľka 2. Somatický stav

Somatický stav	n	%
Zdraví	4	11,76
Lahké choroby	19	55,88
Vážne choroby	11	32,35

Tabuľka 3. Priemerné denné dávky venlafaxínu

Priemerné denné dávky	
• iniciálne	87,5 mg
• maximálne	121,3 mg

Tabuľka 4. Maximálne denné dávky venlafaxínu a výsledky liečby

Maximálne dávky	Remisie	Výrazné zlepšenie	Čiastočné zlepšenie	Bez zmeny
50–75 mg	25,0 %	33,33 %	25,0 %	16,76 %
100 mg	54,47 %	27,34 %	18,23 %	0
150 a viac mg	54,51 %	36,35 %	9,09 %	0

Tabuľka 5. Iniciálne denné dávky venlafaxínu a NÚL

Iniciálne dávky	Žiadne	Mierne	Stredne ťažké	Ťažké
50–75 mg	75,0 %	16,67 %	8,33 %	0
125–150 mg	55,66 %	33,33	0	11,1 %

s výsledkami niektorých metodologicky exaktných štúdií (8).

Prakticky dôležitým cieľom liečby depresí je dosiahnutie remisie (11). V našom súbore sa dosiahla remisia u 44 % pacientov. Je to takmer rovnaký výsledok k akému dospeli Thasse a spol. (14) v analýze výsledkov ôsmich kontrolovaných osem týždňových štúdií. Predpokladáme, že pri pokračovaní v liečbe podiel pacientov s remisiami ešte stúpol. V 12-týždňovej liečbe venlafaxínom remisiu dosiahlo až 59,4 % pacientov (4). V súbore pacientov, u ktorých sa liečba venlafaxínom začala počas hospitalizácie, sme pozorovali v trojmesačnom období po ukončení hospitalizácie pokračujúce zlepšovanie zdravotného stavu a zlepšenie ich sociálneho fungovania (11).

Nežiaduce účinky liečby sa objavili u takmer tretiny (32,41%) chorých. Išlo však predovšetkým o mierne a prechodné nežiaduce účinky. K predčasnemu prerušeniu liečby nedošlo ani u pacientov so stredne ťažkými alebo ťažkými NÚL, ošetrojúci lekári nepozorovali zhoršenie spolupráce chorých a počas štvortýždňového obdobia frekvencia NÚL výrazne klesla. Pidman a spol. (15) v štúdiu účinnosti a bezpečnosti milnacipranu vo vyššom veku pre mierne NÚL u takmer 19 % pacientov už v prvých dvoch týždňoch liečbu prerušili. Predpokladáme, že v nami hodnotenom súbore boli pacienti, alebo aj ošetrojúci lekári trpezlivejší a lepšie tolerovali prítomnosť NÚL.

Pri hodnotení dávkovania venlafaxínu a postupu ošetrojúcich lekárov sme konštatovali, že prevládala tendencia začínať liečbu podstatne vyššími dávkami venlafaxínu, než aké sa odporúčajú pre pacientov v tejto vekovej skupine a pokračovať v liečbe bez podstatného zvýšenia dávok. Kořínková a spol. (12) odporúčajú začať liečbu venlafaxínom

dennou dávkou 37,5 mg a v priebehu liečby dávky postupne zvyšovať – pri systematickom kontrolovaní NÚL. Spôsob dávkovania venlafaxínu v našom súbore sa podobá postupu pri liečbe antidepresívami zo skupiny SSRI. Pri tejto terapeutickej taktike bude venlafaxín s protahovaným uvoľňovaním (venlafaxín ER) vhodnejšou alternatívou liečby ako venlafaxín s rýchlym nástupom účinku.

Pozorovali sme tendenciu zvyšovania sa frekvencie NÚL pri použití vyšších iniciálnych denných dávok venlafaxínu. Jednalo sa väčšinou o mierne a prechodné nežiaduce účinky, myslíme si, že používaním nižších iniciálnych

dávok by bolo možné znížiť frekvenciu nežiaducich účinkov a zvýšiť komfort liečby pre pacientov.

Za dôležité považujeme zistenie, že napriek vysokému podielu pacientov s ľahkými alebo aj ťažkými somatickými chorobami sa nepozorovali žiadne komplikácie liečby a nedošlo k zhoršeniu ich zdravotného stavu.

Záver

Podľa údajov získaných od ambulantných lekárov je venlafaxín bezpečné a dobre tolerované antidepresívum, vhodné na ambulantnú liečbu depresí v dospelosti aj v starobe. V akútnej (8-týždňovej) liečbe venlafaxínom sa u 44,12 % pacientov dosiahla plná remisia a u ďalších takmer 33 % pacientov výrazné zlepšenie stavu. Podľa publikovaných údajov a našich skúseností môžeme pri pokračujúcej liečbe venlafaxínom očakávať ďalšie zvýšenie podielu pacientov s remisiami. Liečba bola pacientmi dobre tolerovaná, stredne ťažké a ťažké nežiaduce účinky boli zriedkavé. Nezistili sa žiadne údaje o zhoršení somatického stavu chorých počas liečby venlafaxínom, nevyskytli sa žiadne komplikácie liečby.

Literatúra

- Alexopoulos GS, Katz IR, Reynolds CF, Carpenter D, Docherty JP. Pharmacotherapy of Depressive Disorders in Older Patients. CNS Comprehensive Neuroscience, Inc, White Plains 2001: 76 s.
- Ames D, Tuckwell V. Psychiatric disorders among elderly patients in a general hospital. Med J Aust, 1994; 160: 671–675.
- Bramsfeld A, Adler G, Brassen S, Schnitzler M. Day-clinic treatment of late life depression. Internat J Geriatr Psychiatry, 2001; 16: 82–87.
- DeNayer 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.
- Eccleston D, Scott J. Treatment, prediction of relapse and prognosis of chronic primary depression. Internat Clin Psychopharmacol, 1991; 6 (Suppl. 2): 1–10.
- Gasto C, Navarro V, Marcos T, Portella MJ, Torra M, Rodamilans M. Single-blind comparison of venlafaxine and nortriptyline in elderly major depression. J Clin Psychopharmacol, 2003; 23: 21–26.
- Grigoriadis S, Kennedy SH, Bagby RM. A comparison of antidepressant response in younger and older women. J Clin Psychopharmacol, 2003; 23: 405–407.
- Charlier C, Pinto E, Anseau M, Plomteux G. Venlafaxine: the relationship between dose, plasma concentration and clinical response in depressive patients. J Psychopharmacol, 2002; 16: 369–372.
- Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. J Affect Disord, 2002; 69: 47–52.
- Kolibáš E. Venlafaxín – bezpečnosť a tolerovanie pacientmi pri ambulantnej liečbe. Psychiatria pre prax, 2003; 2: 87–90.
- Kořínková V, Kolibáš E, Novotný V. Venlafaxine in inpatients – sustained remission as a treatment goal. Europ Neuropsychopharmacol, 2003; 13 (suppl. 4): 243.
- Kořínková V, Kolibáš E, Novotný V. Význam vyššieho veku pre výber antidepresíva. Psychiatrie, 2003; 7 (suppl. 1): 28–29.
- Lowestone S, Howard R. Depression in Elderly People, M Dunitz, Ltd, London 1997: 71 s.
- Pidman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Maxdorf Jessenius, Praha 2001: 42 s.
- Pidman V, Látalová K, Bouček J. Milnacipran u depresivních nemocných starších 60 let. Psychiatria pre prax, 2003; 4: 260–263.
- Thase ME, Entsuah AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. Br J Psychiatry, 2001; 178: 234–241.
- Whyte IM, Dawson AH, Buckley NA. Relative toxicity of venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors in overdose compared to tricyclic antidepressants. QJM, 2003; 96: 369–374.