

VYUŽITÍ DUÁLNÍCH ANTIDEPRESIV V LÉČBĚ DEPRESIVNÍ PORUCHY

MUDr. Sylva Racková, MUDr. Luboš Janů, Ph.D.

Psychiatrická klinika FN a LF UK v Plzni

Depresivní porucha je velmi časté a závažné psychické onemocnění. Při správné léčbě je v naprosté většině plně léčitelná. V léčbě jsou rozhodující antidepressiva. Duální antidepressiva jsou v některých případech účinnější ve srovnání s ostatními AD v akutní a profylaktické fázi léčby deprese i v léčbě rezistentní deprese. Jsou srovnatelně tolerována. Účinnost a snášenlivost AD zlepšuje compliance, která je důležitá v léčbě deprese.

Klíčová slova: depresivní porucha, compliance, léčba, duální antidepressiva, venlafaxin, duloxetin, milnacipran.

THE USE OF DUAL ANTIDEPRESSANTS IN THE TREATMENT OF DEPRESSIVE DISORDER

Depressive disorder is a very often and major psychiatric disease. Depression is possible in most patients successfully treated using a right type of treatment. The main role in the treatment of depression play antidepressants. Dual antidepressants are in some cases more effective in comparison with other antidepressants in the acute and prophylactic phase of treatment of depression, in the treatment of resistance depression. Dual AD have comparable tolerability. Efficacy and tolerability improve compliance which is important in the treatment of depressive disorders.

Key words: depressive disorder, compliance, treatment, dual antidepressants, venlafaxine, duloxetine, milnacipran.

Psychiat. pro Praxi 2008; 9(6): 257–261

Léčba depresivní poruchy

Depresivní porucha patří mezi nejčastěji se vyskytující závažná psychická onemocnění. Deprese je spojena s vysokým rizikem suicidálního jednání, snížením kvality života pacientů (omezení v pracovní, sociální sféře), ekonomickými dopady a s častým periodickým průběhem. Při správné léčbě je v naprosté většině případů léčitelná a pacienti dosahují při trvalé léčbě plné remise. V terapii depresivní poruchy jsou užívána antidepressiva (AD) jak v akutní fázi, tak i v profylaxi rozvoje další depresivní epizody.

Compliance v léčbě depresivní poruchy

V léčbě depresivní poruchy je doporučována dlouhodobá antidepressivní medikace. Řada studií však ukazuje na nedostatečnou spolupráci. V roce 1995 Lin a kol. publikovali studii, kde 28 % pacientů vysadilo AD již během prvního měsíce léčby, tzn. ještě před nástupem antidepressivního účinku. Více než polovina pacientů však užívala tricyklická antidepressiva (18). U pacientů užívajících inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) byla popsána nespokojenost u 50 % v prvních 2 měsících léčby, po 6 měsících AD medikaci užívalo již pouze 28 % pacientů (9). V roce 2006 publikoval Olsson a kol. data týkající se compliance u pacientů s depresí v USA. AD medikaci přes-

talo užívat v prvních 30 dnech 42 % pacientů a pouze 27,6 % pacientů užívalo AD déle než 90 dní (24).

Faktory ovlivňující compliance v léčbě depresivní poruchy

Faktory mající vliv na compliance v léčbě můžeme rozdělit do několika skupin.

Faktory ze strany pacienta

V předčasném vysazení AD medikace nehrály roli pohlaví, věk pacienta ani jejich psychiatrická anamnéza. Compliance však ovlivňovaly další socioekonomické faktory. Noncompliance byla vyšší u pacientů nezaměstnaných, s nižší úrovní vzdělání, nižšími příjmy, horším rodinným zázemím. Lépe spolupracovali běloši (24). Tyto faktory měly větší význam v prvním měsíci léčby, v dalších měsících byl již jejich vliv menší (24).

Faktory ze strany lékaře

Pacienti, kteří nebyli dostatečně edukováni o nutnosti užívání AD medikace a nebyli informováni o její délce, častěji předčasně AD vysazovali (4). Pozitivní vliv na spolupráci měla psychoterapie (24).

Faktory ze strany antidepressivní medikace

Pacienti předčasně vysazují AD pro chybějící účinek (ale leckdy na účinek ani nepočkají), nebo

naopak, protože se cítí dobře a mají pocit, že AD již nepotřebují. Dalším důvodem je i obava ze závislosti (13). Dalším velmi rizikovým faktorem non-compliance je výskyt nežádoucích účinků (NÚ), pacienti, kteří měli NÚ, 3× častěji AD přestávali užívat (4).

Roli hraje i frekvence medikace. Pacienti, kteří užívají AD 1× denně, lépe spolupracují, než když je frekvence vyšší (5, 32).

Jaká potřebujeme antidepressiva?

Můžeme si položit otázku, jak by mělo vypadat ideální antidepressivum (AD)?

1. AD s rychlým (ideálně okamžitým) nástupem účinku.
2. AD je dostatečně účinné na depresivní symptomatiku a léčba vede k úplné remisi.
3. AD je zcela bez nežádoucích účinků, bez rizik interakcí.
4. AD je účinné v akutní fázi i v profylaktické fázi léčby depresivní poruchy.
5. AD je plně účinné u pacientů rezistentních na léčbu jinými antidepressivy.

Duální antidepressiva

Mezi duální antidepressiva počítáme ty preparáty, které významně ovlivňují dva neurotransmiterové systémy. Zástupci této skupiny jsou:

Tabulka 1. Faktory ovlivňující compliance v léčbě depresivní poruchy

Faktory	Charakteristika
ze strany pacienta	nízká úroveň vzdělání, špatné rodinné zázemí, nízké příjmy, chybějící pojištění, nezaměstnanost, hispánská populace...
ze strany lékaře	nedostatečná edukace, chybějící psychoterapie
ze strany antidepressivní medikace	rychlost nástupu účinku, chybějící účinek, obava ze závislosti, přítomnost NÚ, vyšší frekvence užívání...

Tabulka 2. Srovnání účinnosti SNRI vs ostatní AD

Srovnávané preparáty	Zdroj	Výsledek
venlafaxin vs SSRI vs placebo	Thase a kol. 2001	venlafaxin > SSRI > placebo
SNRI vs SSRI vs mirtazapin	Anderson a kol. 2001	SNRI > SSRI, SNRI > mirtazapin
venlafaxin vs SSRI vs TCA vs ostat. AD (trazodon, mirt.)	Smith a kol. 2002	venlafaxin > SSRI, venlafaxin > TCA, venlafaxin > ostat. AD
venlafaxin vs duloxetin vs fluoxetin	Eckert a Lancon 2006	venlafaxin > duloxetin, venlafaxin > fluoxetin, duloxetin = fluoxetin
venlafaxin vs SSRI vs mirtazapin	Hansen a kol. 2005	venlafaxin > SSRI, venlafaxin > mirtazapin
venlafaxin vs duloxetin	Vis a kol. 2005	venlafaxin = duloxetin
venlafaxin vs SSRI vs TCA	Machado a kol. 2006	venlafaxin > TCA > SSRI
venlafaxin vs citalopram	Lenox-Smith a Jiang 2008	venlafaxin = citalopram, venlafaxin účinnější u těžší deprese
venlafaxin vs SSRI vs nefazodon	Geddes a kol. 2001, Anderson 2001	venlafaxin = SSRI = nefazodon
venlafaxin vs escitalopram	Bielski a kol. 2004	venlafaxin = escitalopram
duloxetin vs escitalopram	Khan a kol. 2007, Pigott a kol. 2007, Wade a kol. 2007	duloxetin = escitalopram
duloxetin vs paroxetin	Goldstein a kol. 2004	duloxetin > paroxetin
milnacipran vs SSRI vs TCA	Anderson a kol. 2001, Puech a kol. 1997, Montgomery a kol. 1996, Clerc a kol. 2001	milnacipran > SSRI milnacipran = TCA
milnacipran vs paroxetin	Sechter a kol. 2004	milnacipran < paroxetin

venlafaxin, duloxetin a milnacipran. Všechny tyto preparáty blokují zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu. Z dalších AD jsou některými autory za duální AD považovány mirtazapin a bupropion (7, 16, 29, 35).

Nejvíce dat včetně metaanalýz a srovnání s ostatními AD máme k dispozici o venlafaxinu, méně o duloxetinu. Nejméně údajů je k dispozici o milnacipranu.

Účinnost duálních antidepresiv

Účinnost duálních antidepresiv byla v řadě studií srovnávána s jinými antidepresivy (TCA, SSRI a ostatní).

V roce 2001 byla provedena metaanalýza srovnávající účinnost venlafaxinu, SSRI a placebo v léčbě depresivní poruchy. Pacienti léčení venlafaxinem dosahovali ve vyšším procentu remise (ve 45 %), ve srovnání s pacienty léčenými SSRI (remise u 35 %) a placebem (remise u 25 %). Metaanalýza byla kritizována ohledně výběru zařazených studií. V roce 2004 byla zrevidována bez výraznějších změn původních výsledků (34).

V roce 2001 byla publikována metaanalýza srovnávající účinnost SNRI, SSRI a mirtazapinu. SNRI byly shledány jako účinnější než obě další skupiny AD (2).

V roce 2002 byla publikována metaanalýza srovnávající účinnost a snášenlivost venlafaxinu ve srovnání s SSRI (fluoxetin, fluvoxamin, sertralin a paroxetin), TCA (clomipramin, dosulepin, imipramin) a ostatními AD (mirtazapin a trazodon). Do metaanalýzy byly zařazeny dvojité zaslepené, randomizované studie. V této metaanalýze byla prokázána vyšší účinnost na depresivní symptomatiku venlafaxinu (responze na léčbu a dosažení remise) ve srovnání s SSRI, TCA a malou skupinou ostatních AD (trazodon a mirtazapin) (33).

Při srovnání účinnosti venlafaxinu, duloxetinu a fluoxetinu, byla prokázána signifikantně vyšší účinnost u venlafaxinu ve srovnání s oběma preparáty. Účinnost duloxetinu a fluoxetinu byla srovnatelná (10).

V roce 2005 byla publikována metaanalýza srovnávající účinnost a snášenlivost SSRI, SNRI (venlafaxin) a mirtazapinu. Byly zařazeny studie z let 1980–2005, placebem kontrolované anebo observační studie s vyšším počtem zařazených pacientů. Pacienti léčení venlafaxinem dosahovali ve vyšším procentu remise ve srovnání s SSRI (sertralin, fluoxetin) (12).

Ve stejném roce byla publikována první metaanalýza, která srovnávala účinnost duloxetinu a venlafaxinu u depresivních pacientů. Zařazené byly randomizované, placebem kontrolované studie z let 1996–2005. Numericky byla zjištěna vyšší účinnost (responze a remise) u venlafaxinu, ale rozdíl nebyl statisticky významný. Oba preparáty byly účinnější než placebo (25, 36).

Další metaanalýza hodnotila účinnost SSRI, SNRI (venlafaxin) a TCA. Zařazené byly studie z let 1980–2005. U SNRI byla prokázána nejvyšší účinnost (remise ve 49 %) ve srovnání s TCA (remise ve 44,1 %) a SSRI (remise v 37,7 %). Statisticky významný byl rozdíl v dosažení remise mezi SNRI a SSRI a mezi TCA a SSRI. SNRI byly účinnější jak u ambulantních, tak i u hospitalizovaných pacientů (19).

Účinnost venlafaxinu a citalopramu byla zkoušena u pacientů s depresí, kteří neodpovídali na léčbu SSRI. Účinnost obou preparátů byla srovnatelná, ale venlafaxin byl účinnější u pacientů s těžší depresí (17).

Některé studie vyšší účinnost venlafaxinu nepotvrdily. Metaanalýza z roku 2001 prokázala srovnatelnou účinnost u SSRI, venlafaxinu a nefazodonu (2).

Rozdíl v účinnosti mezi venlafaxinem a escitalopramem nebyl signifikantní (3).

Duloxetin byl srovnatelně účinný v léčbě depresivní poruchy s escitalopramem (14, 26, 37) a účinnější ve srovnání s paroxetinem (11).

Nejméně dat o účinnosti, metaanalýz a srovnávacích studií máme o třetím z duálních AD – milnacipranu. V roce 1997 byla publikována metaanalýza dat o tom-

to preparátu. Milnacipran byl srovnáván s placebem, TCA (imipraminem) a SSRI. Účinnost byla srovnatelná s imipraminem a vyšší než u SSRI. Studie zařazené do metaanalýzy měly nízké počty pacientů, jednalo se o firemní studie, v některých případech byly užity nízké dávky srovnávacího AD (2, 28). Vyšší odpověď na léčbu milnacipranem byla prokázána i v dalších studiích, ve srovnání s TCA, SSRI (22) a ve srovnání s fluoxetinem (6). Některé studie naopak vyšší účinnost milnacipranu ve srovnání s SSRI (paroxetin) neprokázaly (30).

Dlouhodobá léčba depresivní poruchy

Dlouhodobá účinnost venlafaxinu v dlouhodobé léčbě deprese (12 měsíců) byla potvrzena řadou randomizovaných a placebem kontrolovaných studií (15, 20).

Duloxetin byl dlouhodobě účinný v léčbě deprese (po dobu 1 roku) (8, 27).

U milnacipranu byla prokázána účinnost v jednoleté udržovací léčbě deprese. Jednalo se však o studii s malým počtem pacientů, která nebyla placebem kontrolována (23).

Rychlost nástupu účinku duálních antidepresiv

V léčbě AD je důležitá rychlost nástupu účinku. Řada pacientů AD vysazuje předčasně v domněnku, že léčba nefunguje. Doba čekání na AD efekt je pro pacienty velmi nepříjemná, prodlužuje dobu hospitalizace a oddaluje návrat do zaměstnání. U pacientů s těžkou depresí se prodlužuje riziko suicidálního jednání.

U pacientů s depresivní poruchou léčených venlafaxinem, SSRI a placebem byl popsán rychlejší nástup účinku ve skupině s venlafaxinem. Signifikantní rozdíl byl mezi venlafaxinem a SSRI popsán již ve 2. týdnu léčby, zatímco signifikantní rozdíl mezi SSRI a placebem až ve 4. týdnu (34, metaanalýza revidována v roce 2004 viz výše).

Tabulka 3. Srovnání rychlosti nástupu účinku SNRI vs ostatní AD

Srovnávané preparáty	Zdroj	Výsledek
venlafaxin vs SSRI vs placebo	Thase a kol. 2001	venlafaxin rychlejší nástup vs SSRI a placebo
venlafaxin vs SSRI	Hansen a kol. 2005	v některých studiích venlafaxin rychlejší nástup vs SSRI, některé nepotvrdily
venlafaxin vs escitalopram	Montgomery a kol. 2004	escitalopram rychlejší nástup vs venlafaxin

Tabulka 4. Srovnání snášenlivosti (výskytu NÚ) SNRI vs ostatní AD

Srovnávané preparáty	Zdroj	Výsledek (výskyt NÚ)
venlafaxin vs SSRI vs placebo	Thase a kol. 2001	venlafaxin = SSRI
venlafaxin vs SSRI vs TCA	Smith a kol. 2002	venlafaxin = SSRI, venlafaxin = TCA
venlafaxin vs duloxetin	Vis a kol. 2005	venlafaxin = duloxetin
venlafaxin vs duloxetin vs fluoxetin	Eckert a Lancon 2006	venlafaxin = duloxetin = fluoxetin
venlafaxin vs SSRI	Hansen a kol. 2005	venlafaxin = SSRI
venlafaxin vs SSRI vs TCA	Machado a kol. 2006	venlafaxin < SSRI, venlafaxin < TCA
venlafaxin vs citalopram	Lenox-Smith a Jiang 2008	venlafaxin = citalopram
venlafaxin vs escitalopram	Bielski a kol. 2004	venlafaxin > escitalopram
duloxetin vs paroxetin	Goldstein a kol. 2004	duloxetin = paroxetin
duloxetin vs escitalopram	Khan a kol. 2007	duloxetin > escitalopram
milnacipran vs SSRI vs TCA	Anderson 2001, Montgomery a kol. 1996, Clerc 2001, Sechter a kol. 2004, Puech a kol. 1997	milnacipran < TCA milnacipran = SSRI

V metaanalýze z roku 2005 byla prokázána u některých studií vyšší rychlost nástupu antidepresivního účinku u venlafaxinu ve srovnání s SSRI, ale některé studie rychlejší nástup nepotvrdily (12). Výjimku tvoří escitalopram, u kterého byl popsán rychlejší nástup účinku ve srovnání s venlafaxinem (21).

U ostatních preparátů ze skupiny duálních AD tyto údaje o rychlosti nástupu antidepresivního účinku ve srovnání s ostatními AD chybí.

Snášenlivost duálních antidepresiv

Léčba duálními antidepresivy je provázena řadou NÚ. NÚ jsou způsobené ovlivněním serotonergní transmise, bloádou zpětného vychytávání noradrenalinu, ale i vlivem na ostatní receptorové systémy. Mezi nejčastější NÚ patří nauzea, zvracení, sexuální dysfunkce a zvýšení krevního tlaku. Nejvyšší výskyt NÚ má venlafaxin ve srovnání s ostatními duálními AD. Pokud je však užívána forma s postupným uvolňováním, tak se výskyt NÚ výrazně snižuje.

U pacientů léčených venlafaxinem, SSRI a placebem bylo sledováno přerušení léčby pro výskyt NÚ. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl ve vysazení AD pro NÚ mezi těmito 2 skupinami (34, metaanalýza revidována v roce 2004).

V roce 2002 byla publikována metaanalýza, která hodnotila kromě účinnosti i snášenlivost venlafaxinu, SSRI, TCA na základě počtu pacientů, kteří předčasně medikaci ukončili pro rozvoj NÚ. Snášenlivost venlafaxinu byla srovnatelná (bez statisticky signifikantního rozdílu) s SSRI a TCA (33).

První metaanalýza v roce 2005, která srovnávala snášenlivost venlafaxinu a duloxetinu, neprokázala signifikantní rozdíl mezi těmito dvěma AD (36).

Vysazení AD pro NÚ bylo hodnoceno u pacientů léčených venlafaxinem, duloxetinem a fluoxetinem.

Mezi těmito 3 skupinami nebyl nalezen signifikantní rozdíl (10).

Podle metaanalýzy z roku 2005 výskyt NÚ, pro které byla léčba ukončena, u pacientů léčených SSRI a SNRI (venlafaxin) se statisticky významně nelišil. U pacientů s venlafaxinem byl však popsán významně vyšší výskyt nauzey a zvracení (12).

V metaanalýze z roku 2006 byla srovnávána snášenlivost u pacientů léčených SSRI, SNRI (venlafaxin) a TCA. U pacientů léčených SNRI byl popsán nejnižší výskyt NÚ ve srovnání s ostatními 2 skupinami, což je však vysvětlitelné tím, že byly zařazeny pouze studie užívající venlafaxin s prodlouženým uvolňováním (19).

Snášenlivost venlafaxinu byla srovnávána s citalopramem, kdy nebyl rovněž popsán významný rozdíl výskytu přerušení medikace pro NÚ (17).

Ve srovnání s escitalopramem byl venlafaxin hůře tolerován (3).

Duloxetin byl hůře tolerován než escitalopram, pro výskyt NÚ docházelo k častějšímu vysazení medikace (14). Snášenlivost duloxetinu a paroxetinu se významně nelišila, pouze u pacientů léčených duloxetinem byla častěji uváděna insomnie (11).

Milnacipran měl nižší výskyt NÚ než TCA a srovnatelný s SSRI (2, 6, 22, 28, 30).

AD jsou někdy spojována s vyšším rizikem sebevražd. Ovlivnění suicidality je možné 2 způsoby, jednak přímým vlivem AD nebo jeho nedostatečným účinkem na depresi, která je sama o sobě spojována s výskytem sebevražedného jednání.

V metaanalýze z roku 2007 byl popsán vyšší výskyt suicidálního jednání u pacientů léčených venlafaxinem ve srovnání s citalopramem, fluoxetinem a dothiepinem (30). Pacienti léčení venlafaxinem měli častěji těžší depresi a byli častěji rezistentní na jinou AD medikaci.

Duloxetin ve srovnání s placebem nevykazoval u dospělých vyšší suicidalitu, u milnacipranu rozsáhlejší data chybí (1).

Závěr

Depresivní porucha je velmi časté a závažné psychické onemocnění, které je však ve většině případů léčitelné. V její léčbě jsou užívána antidepresiva jak v akutní, tak i v profylaktické fázi. Při dlouhodobé léčbě většina pacientů dosahuje plné remise.

Compliance v léčbě deprese je však velmi nízká, a to již v prvních měsících po nasazení AD medikace. Řadu rizikových faktorů, které negativně ovlivňují spolupráci, nejsme schopni ovlivnit. Co však jako lékaři ovlivnit můžeme, je jednak edukace pacienta o léčbě, jejím trvání, o medikaci... a jednak výběr vhodného antidepresiva.

Duální antidepresiva jsou účinná v léčbě depresivní poruchy ve srovnání s placebem. Nejvíce údajů máme k dispozici o venlafaxinu, na druhém místě o duloxetinu a nejméně je dat o milnacipranu. Venlafaxin je minimálně stejně účinný jako TCA, SSRI a ostatní AD (trazodon, mirtazapin), některé studie však prokazují jeho vyšší účinnost než SSRI a TCA, zejména u těžších fází deprese a u rezistentních pacientů. Duloxetin je srovnatelně účinný jako SSRI, o milnacipranu je údajů velmi málo.

Všechny preparáty z této skupiny se významně neliší ve snášenlivosti, ale při použití forem s postupným uvolňováním. Nelze ale opomenout ovlivnění krevního tlaku venlafaxinem a riziko kardiálních komplikací při předávkování tímto AD.

Rychlejší nástup účinku byl popsán pouze u venlafaxinu.

Všechny preparáty mají studiem potvrzenou dlouhodobou účinnost v léčbě deprese.

Duální antidepresiva jsou vhodná pro léčbu deprese pro jejich dobrou účinnost v akutní a profylaktické léčbě, relativně dobrou snášenlivost a pravděpodobně rychlejší nástup účinku. Všechny tyto faktory mohou pozitivně podpořit compliance.

MUDr. Sylva Racková

Psychiatrická klinika FN
Alej svobody 80, 301 00 Plzeň
e-mail: rackova@fnplzen.cz

Literatura

- Acharya N, Rosen A, Polzer J, D Souza DN, Perahia DG, Cavazzoni PA, Baldessarini RJ. Duloxetine: Meta-analyses of suicidal behaviors and ideation in clinical trials for major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2006; 26(6): 587–594.
- Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *British Medical Bulletin*. 2001; 57: 161–178.
- Bielski RJ, Ventura D, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and venlafaxine extended release in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(9): 1190–1196.
- Bull SA, Hunkeler EM, Lee JY, et al. Discontinuing or switching selective serotonin-reuptake inhibitors. *Ann Pharmacother*. 2002; 36: 578–584.
- Claxton A, de Klerk E, Parry M, Robinson JM, Schmidt ME. Patient compliance to a new enteric-coated weekly formulation of fluoxetine during continuation treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2000; 61: 928–932.
- Clerg G. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipram, a dual serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor: a comparison with fluoxetine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2001; 16(3): 145–151.
- Češková E. Duálně působící antidepresiva. *Remedia* 2006; 16(6): 594–597.
- Dunner DL, Wilson M, Fava M, Kornstein S, Munoz R, O'Reardon J, Trivedi M, Wohlreich M. Long-term tolerability and effectiveness of duloxetine in the treatment of major depressive disorder. *Depression and Anxiety*. 2008; 25: E1–E8.
- Eaddy M, Regan T. Real world 6-month immediate-release SSRIs non-adherence. Program and abstracts of the Disease Management Association of America 5th Annual Disease Management Leadership Forum. October 12–15, 2003; Chicago, Illinois.
- Eckert L, Lancon CH. Duloxetine compared with fluoxetine and venlafaxine: use of meta-regression analysis for indirect comparisons. *BMC Psychiatry*. 2006; 6(30).
- Goldstein DJ, Lu Y, Derme MJ, Wiltse C, Mallinckrodt C, Demitrack MA. Duloxetine in the treatment of depression: a double-blind placebo-controlled comparison with paroxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 2004; 24(4): 389–399.
- Hansen RA, Gartlehner G, Lohr KN, Gaynes BN, Carey TS. Efficacy and Safety of Second-Generation Antidepressants in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Ann Intern Med*. 2005; 143: 415–426.
- Keene MS. Confusion and Complaints: The True Cost of Noncompliance in Antidepressant Therapy. *Medscape Psychiatry & Mental Health*. 2005; 10(2).
- Khan A, Bose A, Alexopoulos GS, Gommoll C, Li D, Sandhi Ch. Double-Blind Comparison of Escitalopram and Duloxetine in the Acute Treatment of Major Depressive Disorder. *Clin Drug Invest*. 2007; 27(7): 481–492.
- Kocsis JH, Thase ME, Trivedi MH, Shelton RC, Kornstein RG, Nemeroff CB, Friedman ES, Gelenberg AJ, Dunner DL, Hirschfeld RM, Rothschild AJ, Ferguson JM, Schatzberg AF, Zajecka JM, Pedersen RD, Yan B, Ahmed S, Musgung J, Ninan PT, Keller MB. Prevention of recurrent episodes of depression with venlafaxine ER in a 1-year maintenance phase from the PREVENT Study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(7): 1014–1023.
- Lee SI, Keltner NL. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs): Venlafaxine and Duloxetine. *Perspectives in Psychiatric Care*. 2006; 42(2): 144.
- Lenox-Smith AJ, Juany O. Venlafaxine extended release versus citalopram in patients with depression unresponsive to a selective serotonin reuptake inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*. 2008; 23(3): 113–119.
- Lin EH, Von Korff M, Katon W, et al. The role of the primary care physician in patients' adherence to antidepressant therapy. *Med Care*. 1995; 33: 67–74.
- Machado M, Iskudjian M, Ruiz I, Einarson TR. Remission, dropouts and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: a meta-analysis of head-to-head trials. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22(9): 1825–1832.
- Montgomery SA, Entsuah R, Hackett D, Kunz NR, Rudolph RL. Venlafaxine 335 Study Group. Venlafaxine versus placebo in the preventive treatment of recurrent major depression. *J Clin Psychiatry*. 2004; 65(3): 328–336.
- Montgomery SA, Huusom AK, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology*. 2004; 50(1): 57–64.
- Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley M. Efficacy of milnacipran: an overview. *Int Clin Psychopharmacol*. 1996; Suppl 4: 47–51.
- Okumura K, Furukawa TA. Remission rates with milnacipran 100 mg/day and 150 mg/day in the long-term treatment of major depression. *Clin Drug Invest*. 2006; 26(3): 135–142.
- Olson M, Marcus SC, Tadeschi M, Wan GJ. Continuity of Antidepressant Treatment for Adults Depression in the United States. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 101–108.
- Perahia DG, Pritchett YL, Kajdasz DK, Bauer M, Jain R, Russell JM, Walker DJ, Spencer KA, Froud DM, Raskin J, Thase ME. A randomized, double-blind comparison of duloxetine and venlafaxine in the treatment of patients with major depressive disorder. *J Psychiatr Res*. 2008; 42(1): 22–34.
- Pigott TA, Prakash A, Arnold LM, Aaronson ST, Mallinckrodt CH, Wohlreich MM. Duloxetine versus escitalopram and placebo: an 8-month, double-blind trial in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2007; Apr 27.
- Raskin J, Goldstein D, Mallinckrodt CH, Ferguson MB. Duloxetine in long-term treatment of major depressive disorder. *J Clin Psych*. 2003; 64(10): 1237–1244.
- Puech A, Montgomery SA, Prost JF, Solles A, Briley A. Milnacipran, a new serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitor: an overview of its antidepressant activity and clinical tolerability. *Int Clin Psychopharmacol*. 1997; 12: 99–108.
- Raboch J. Venlafaxinum. *Remedia*. 2005; 15(1): 23–31.
- Rubino A, Roskell N, Tennis P, Mines D, Wrich S, Andrews E. Risk of suicide during treatment with venlafaxine, citalopram, fluoxetine, and dothiepin: retrospective cohort study. *BMJ*. 2007; 334–342.
- Sechter D, Vandel P, Weiller E, Pezous N, Cabanac F, Tournoux A. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *Journal of Affective Disorders*. 2004; 83(2–3): 233–236.
- Skinner EP, Cantrell R, Chaffin J, et al. Adherences with once-daily bupropion XL versus twice-daily bupropion SR. *J Am Pharm Assoc*. 2005; 45: 265.
- Smith D, Dempster C, Glanville J, Freemantle N, Anderson I. Efficacy and tolerability of venlafaxine compared with selective serotonin reuptake inhibitors and other antidepressants: a meta-analysis. *B J Psychiatry*. 2002; 180: 396–404.
- Thase ME, Entsuah R, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *B J Psychiatry*. 2001; 178: 234–241.
- Tüma I. Duloxetin-třetí antidepresivum skupiny SNRI. *Remedia*. 2005; 559–562.
- Vis PM, van Baardewijk M, Einarson TR. Duloxetine and venlafaxine-XR in the treatment of major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ann Pharmacother*. 2005; 39(11): 1798–1807.
- Wade A, Gembert K, Florea I. A comparative study of the efficacy of acute and continuation treatment with escitalopram versus duloxetine in patients with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(7): 1605–1614.



...JIŽ BRZY V NOVÉ GRAFICKÉ PODOBĚ

PŘIPRAVUJEME:

- *Farmakoterapie obsedantně kompulzivní poruchy*
- *Posttraumatický růst*
- *Poruchy spánku v gerontopsychiatrii a možnosti léčby*
- *Klíčové situace v životě lidí s duševní nemocí očima uživatelů psychiatrické péče*
- *Cyklování v přírodě a duševní poruchy*
- *Psychodynamické aspekty farmakoterapie*
- *Detoxifikace dětí a mladistvých, závislých na nealkoholových návykových látkách*
- *Zobrazovací metody v psychiatrické praxi*
- *Zvládání profesionálního stresu*
- *Farmakologie nadměrné spavosti*

+ DÁREK PRO PŘEDPLATITELE