

# ANTIDEPRESIVA S DUÁLNÍM PŮSOBENÍM – ÚČINNOST A INDIKACE

Klára Látalová, Vladimír Pidrman

Psychiatrická klinika LF UP v Olomouci

Článek stručně předkládá základní charakteristiky venlafaxinu, milnacipranu a bupropionu, léčiv, která jsou představiteli moderních antidepresiv s duálním působením na aktivitu neurotransmiterových systémů. Tato farmaka představují tzv. čtvrtou generaci antidepresiv. Ovlivňují zároveň noradrenalinový a serotoninový, resp. dopaminový systém (SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, DNRI – inhibitory zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu) a jsou spojována s vysokou účinností, schopností udržet dlouhodobou remisi při dobré snášenlivosti a bezpečnosti z hlediska předávkování. Zabývá se jejich postavením mezi ostatními skupinami antidepresiv, zejména ve vztahu ke klasickým tricyklickým antidepresivům (TCA) a široce používaným selektivním inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu (SSRI). Klíčová slova: deprese, serotonin, dopamin, noradrenalin.

## DUAL-ACTION ANTIDEPRESSANTS – EFFICACY AND INDICATION

This article briefly presents the main features of venlafaxine, milnacipran and bupropion as representatives of modern dual-action antidepressants. These substances are so called fourth generation antidepressants with simultaneous effects on norepinephrine and serotonin or dopamine systems (SNRI – serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors, DNRI – dopamine and norepinephrine reuptake inhibitors). These antidepressants are associated with high efficacy, an ability to maintain long-term remission while being well tolerated and safe in case of overdosing. The article deals with their positions among other antidepressants, particularly in relation to classical tricyclic antidepressants (TCA) and widely used selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).

**Key words:** depression, serotonin, dopamine, norepinephrine.

### Úvod

Antidepresiva patří celosvětově k nejčastěji předepisovaným farmakům, podobně jako antihypertenziva, antacida, hypolipidemika či antiartritika (2, 32). Přispívá k tomu nejen fakt, že 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 (3, 7).

Podstata účinku prakticky všech skupin antidepresiv spočívá ve zlepšení neurotransmise monoaminů (serotoninu, noradrenalinu, dopaminu) v CNS, která je u deprese narušena (24). Cílem farmakoterapie deprese je tedy posílení monoaminergní transmise mezi neurony, čehož lze teoreticky dosáhnout snížením zpětného vychytávání ze synaptické štěrby do presynaptického vlákna, snížením metabolické degradace monoaminů, posílením jejich syntézy nebo i přímým ovlivněním příslušných receptorů.

V dnešní době je po padesáti letech psychofarmakologické éry k dispozici více než 40 různých antidepresiv s různými mechanismy působení, s rozdílnými antidepresivními účinky, vedlejšími a nežádoucími projevy i řada zkušeností s jejich aplikací (7).

Rozmanitost antidepresiv poskytuje možnosti ovlivnění nejen různých klinických forem deprese (melancholická, úzkostná, sezonní,

chronická, bipolární, atypická, se somatickými rysy) ale i možnost korekce psychiatrické symptomatologie provázející řadu somatických onemocnění (anxieta, porucha spánku, algické syndomy, nepříznivé osobnostní změny aj).

Na druhé straně správná volba antidepresiva patří ke klíčovým momentům úspěšné terapie a nemůže vycházet pouze z empirických znalostí. Měla by podléhat pečlivé rozvaze nad klinickým stavem pacienta, somatickou komorbiditou a souběžnou farmakoterapií. Výběr vhodného antidepresiva by tedy neměl být dílem náhody, ale výsledkem znalostí jejich farmakologického mechanismu působení, farmakokinetických a farmakodynamických vlastností.

### Rozdělení antidepresiv – stručný přehled

Mnohá třídění či rozdělení do skupin bývají umělá a slouží především k lepší orientaci ve složitější či rozsáhlejší problematice. Nejinak je tomu v psychiatrii kdy systém tzv. „generací“ odráží jednak chronologii vývoje antidepresiv (AD) a do jisté míry selektuje jednotlivá antidepresiva dle receptorového působení – mechanismu účinku. Z „generačního“ pohledu pak můžeme pro konkrétní AD částečně odvodit jeho míru účinnosti, indikace, charakter a frekvenci nežádoucích účinků a další proměnné.

V padesátých letech bylo náhodným pozorováním zjištěno, že jedno z tuberkulostatik má antidepresivní účinek. Tento poznatek vedl k vývoji inhibitorů monoaminoxidázy (MAO),

v šedesátých letech došlo k náhodnému objevu antidepresivního působení imipraminu a k velkému rozvoji dnes již klasických AD s tricyklickou strukturou (TCA – tricyklická antidepresiva), které označujeme jako antidepresiva I. generace. Další generace byly již vyvíjeny cíleně. V sedmdesátých letech přichází heterocyklicka (II. generace), v osmdesátých letech SSRI (specific serotonin reuptake inhibitors – specifické inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, jako zástupci III. generace. V devadesátých letech nastupují AD s duálním mechanismem účinku, překonávají nižší účinnost třetí generace tím, že blokují zpětné vychytávání jak serotoninu, tak noradrenalinu (SNRI) nebo dopaminu a noradrenalinu (DNRI), ale na rozdíl od první resp. druhé generace působí méně anticholinergně, adrenolyticky a antihistaminově. Pátá generace je ve vývoji, předpokládá vznik inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu a nemá působit anticholinergně, adrenolyticky ani antihistaminově (40, 42).

Celkový přehled rozdělení antidepresiv podle mechanismu účinku předkládá tabulka 1.

### Milnacipran

Milnacipran inhibuje zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu a je spolu s venlafaxinem zástupcem skupiny SNRI na našem trhu. Jeho schopnost blokovat zpětné vychytávání noradrenalinu a serotoninu je značně specifická (4). Nevykazuje tudíž

afinitu ke 40 postsynaptickým receptorům, z nichž je s ohledem na případné nežádoucí účinky třeba zdůraznit absenci interakcí s receptory cholinergními, histaminergními, serotonergními a adrenergními. Tato vlastnost zabezpečuje jeho dobrý toleranční profil (23, 31). 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 (13, 15). U rizikových skupin nemocných může dojít k nevýznamnému zvýšení krevního tlaku (35). Schopnost blokovat zpětné vychytávání serotoninu a noradrenalinu je u milnacipranu vyvážená. Znamená to, že v dávkách od 25 mg do 400 mg můžeme předpokládat vyváženost terapeutických případně vedlejších nežádoucích účinků (17, 25, 26). 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 potřeba podávat lék ve dvou denních dávkách, při ukončení léčby nebo převádění na jiné antidepresivum je milnacipran z těla rychle eliminován, není proto třeba vymývací perioda (2, 38). Je minimálně metabolizován játry (nejméně 50% se vyloučí močí nemetabolizováno), neinhubuje enzymatický systém P450 (42).

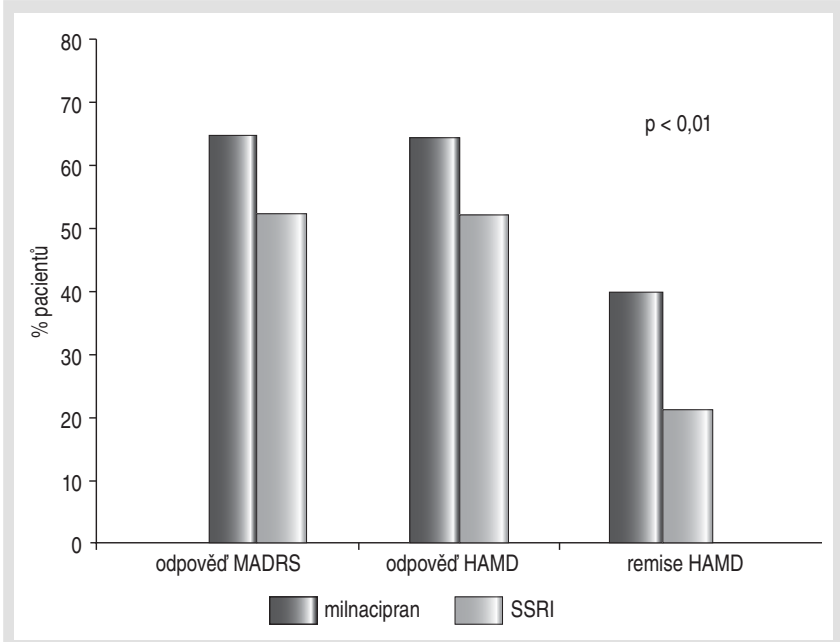
Klinická účinnost milnacipranu byla prokázána v řadě studií, a to jak vůči placebo, tak v porovnání s tricyklickými antidepresivy (amitriptylin – 1, imipramin – 6, klomipramin – 9), tak s SSRI (pět studií s fluoxetinem nebo s fluvoxaminem). Přehled uvádí graf 1.

Milnacipran je dobře tolerován, k nejčastějším nežádoucím účinkům patří sucho v ústech,

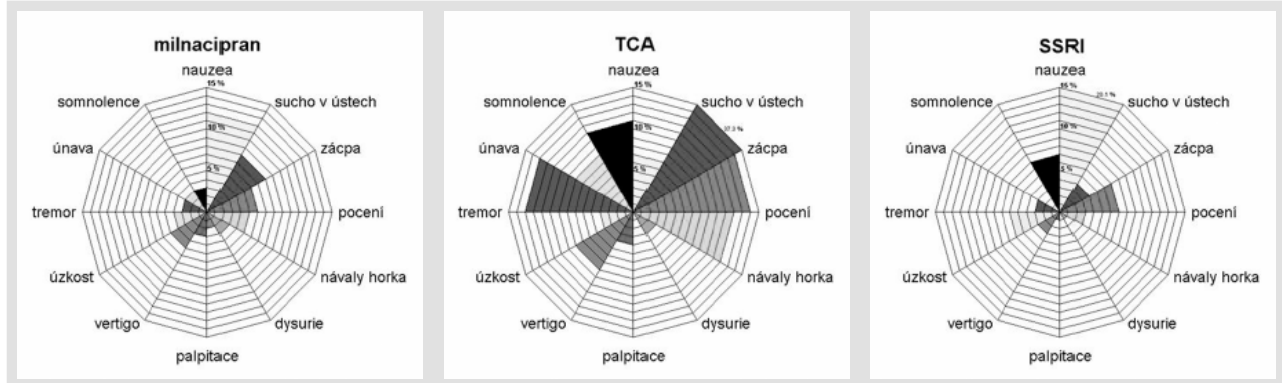
zácpa, tremor, ospalost/porucha spánku, může se vyskytnout bolest hlavy, závratě. Na rozdíl od venlafaxinu není tak častá agitovanost (2, 5). Profil tolerance proti jiným antidepresivům ukazuje graf 2.

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

**Graf 1. Procentuální zastoupení pacientů odpovídajících na léčbu, srovnání milnacipranu a SSRI (upraveno dle Montgomeryho)**



**Graf 2. Profil tolerance milnacipranu proti TCA a SSRI**



**Tabulka 1. Rozdělení antidepresiv podle mechanismu účinku (dle Švestky)**

Inhibitory zpětného vychytávání monoaminů	přímé ovlivnění receptorů	inhibitory biodegradace
1. <b>generace:</b> tricyklicka, tetracyklicka	<b>α2-blokátory:</b> mianserin mirtazapin	inhibitory MAO:
2. <b>generace:</b> heterocyklicka (viloxazin)	<b>α1A-antagonisté:</b> buspiron gepiron	1. <b>generace:</b> neselektivní, ireverzibilní (tranylcypromin)
3. <b>generace:</b> SSRI SARI (trazodon, nefazodon) NARI (reboxetin) DARI (amineptin)		2. <b>generace:</b> selektivní I-MAO-A: reverzibilní (moklobemid) I-MAO-B: ireverzibilní (selegilin)
4. <b>generace:</b> SNRI (venlafaxin, milnacipran) DNRI (bupropion)		<b>inhibitory COMT</b>
5. <b>generace:</b> SNDRI		

Legenda: SSRI = selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, SARI = serotoninový antagonist a inhibitor zpětného vychytávání, NARI = inhibitor zpětného vychytávání noradrenalinu, DARI = inhibitor zpětného vychytávání dopaminu, SNRI = inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, DNRI = inhibitor zpětného vychytávání dopaminu a noradrenalinu, SNDRI = inhibitor zpětného vychytávání serotoninu, noradrenalinu a dopaminu, MAO = monoaminoxidáza, COMT = katechol-O-metyltransferáza  
Léky v závorkách jsou příklady zastoupených preparátů.

S výhodou je podáván tam, kde je třeba rychlý nástup účinku, kde je nežádoucí sedace během dne, u nemocných inhibovaných, hypersomnických, u nemocných s tělesnými nemocemi s výjimkou hypertoniků a pacientů užívajících digoxin (nesmí se kombinovat – není známa příčina interakce) (31, 38). Současné podávání milnacipranu a inhibitorů monoaminoxidázy může vést ke vzniku ortostatického kolapsu, proto je kontraindikováno.

Méně vhodní pacienti pro léčbu milnacipranem jsou ti, kteří trpí úzkostí, insomnií, jsou agitováni, nemocní s hypertenzí. Vzhledem k anticholinergnímu působení je nevhodný u pacientů s hypertrofií prostaty. U všech pacientů léčených milnacipranem se doporučuje pravidelné monitorování krevního tlaku a pulzu (14). Milnacipran vyžaduje podávání ve dvou denních dávkách, je správné volit ty nemocné, kde lze předpokládat dobrou compliance (24, 33).

### Venlafaxin

Venlafaxin je druhým zástupcem skupiny antidepresiv ze skupiny SNRI. Jako jeden z mála moderních antidepresiv vykazuje úměru mezi dávkou a terapeutickým efektem. To je dáno skutečností, že v nízkých dávkách (75–125 mg/den) inhibuje pouze vychytávání serotoninu, ve středních (125–225 mg/den) jak serotoninu tak noradrenalinu a ve vyšších ještě slabě dopaminu (36, 43). Některé studie uvádějí, že v dávce 75 mg/den je venlafaxin srovnatelně účinný s SSRI antidepresivy (celkem 8 studií – paroxetin, fluoxetin, fluvoxamin), proti SSRI má však rychlejší nástup účinku (8), graf 3.

Ve vyšších dávkách venlafaxin dosahuje účinnosti tricyklických antidepresiv, ale nástup účinku je rychlejší (9, 21, 43).

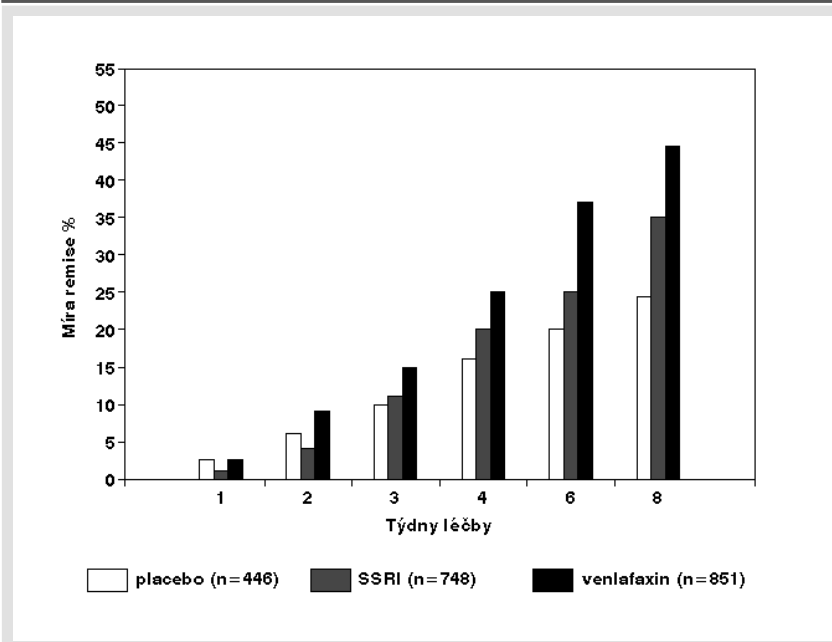
Mezi nežádoucí účinky venlafaxinu řadíme ty, které jsou důsledkem náhlé a razantní blokady vychytávání serotoninu–serotoninové účinky (nauzea, vomitus, pocení, insomnie, anxieta, anorexie, snížení tělesné hmotnosti, tremor, abnormní ejakulace/orgazmus, impotence), a ty vzniklé důsledkem zvýšené koncentrace noradrenalinu (hypertenze, psychická tenze, cefalgie) (6, 20).

Pro prevenci těchto nežádoucích příznaků je vhodné podávat formu s prodlouženým uvolňováním (ER – extended release), která se vstřebává pomaleji a nedosahuje tak vysokých plazmatických koncentrací (36).

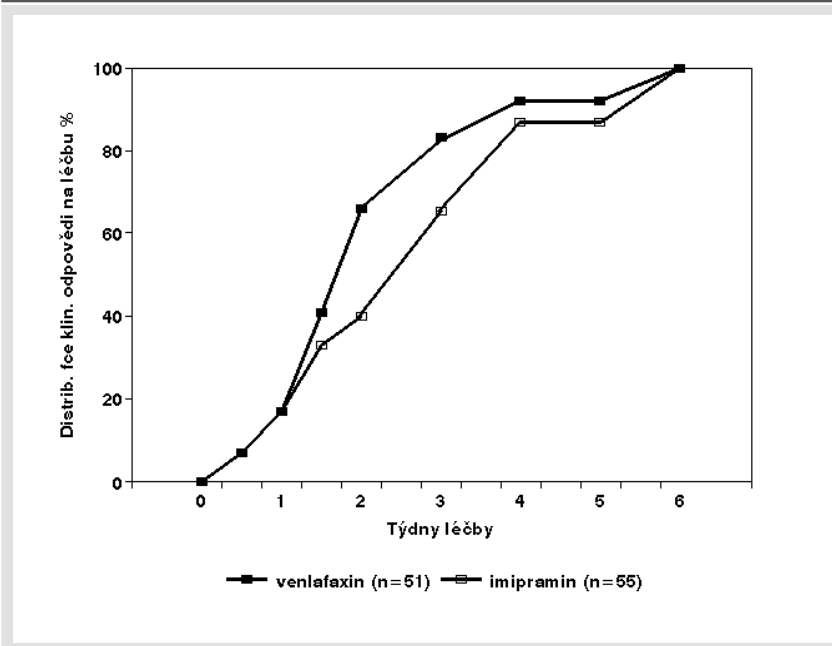
Venlafaxin účinkuje antidepresivně, anxiolyticky a analgeticky, je proto indikován pro léčbu depresivních nemocných u nichž je zároveň přítomna anxiózní složka, u generalizované úzkostné poruchy, somatizačních poruch, vhodné je jeho podání u algických syndromů (11, 32, 40).

Graf 5 udává efektivitu venlafaxinu u somatických symptomů při depresi (srovnání s placebem a SSRI).

**Graf 3. Nástup účinku – placebem kontrolované srovnání venlafaxin versus fluoxetin (dle Thase)**



**Graf 4. Nástup účinku – venlafaxin versus imipramin (dle Thase)**



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. U všech pacientů léčených venlafaxinem je doporučována pravidelná kontrola krevního tlaku a pulzu (14).

Absolutní kontraindikací je současná léčba inhibitory monoaminoxidázy a serotoninergními léky pro riziko vzniku serotoninového syndromu (40, 42).

### Bupropion

Je jediný zástupce skupiny DNRI (dopamine and norepinephrine reuptake inhibitor,

blokátor zpětného vychytávání noradrenalinu a dopaminu). Pravděpodobně však nemůže jít o jediné vysvětlení jeho antidepresivního účinku, protože výše uváděný efekt je významný pouze v dávkách, které značně převyšují terapeutické rozmezí (5, 22). Uvažuje se o významnějším vlivu bupropionu na druhé posly přenosu vzruchu, stejně tak o stabilizačním mechanismu léku na obrát dopaminu i noradrenalinu (3). Razantnější v účinku je aktivní metabolit bupropionu – hydroxybupropion. Důležité je, že z klinického hlediska neovlivňuje mateřská látka, ani její metabolity žádné jiné receptorové a mediátorové systémy, toto zjištění se týká i serotoninu. Díky svému noradrenergnímu a dopaminergnímu působení snižuje bupro-

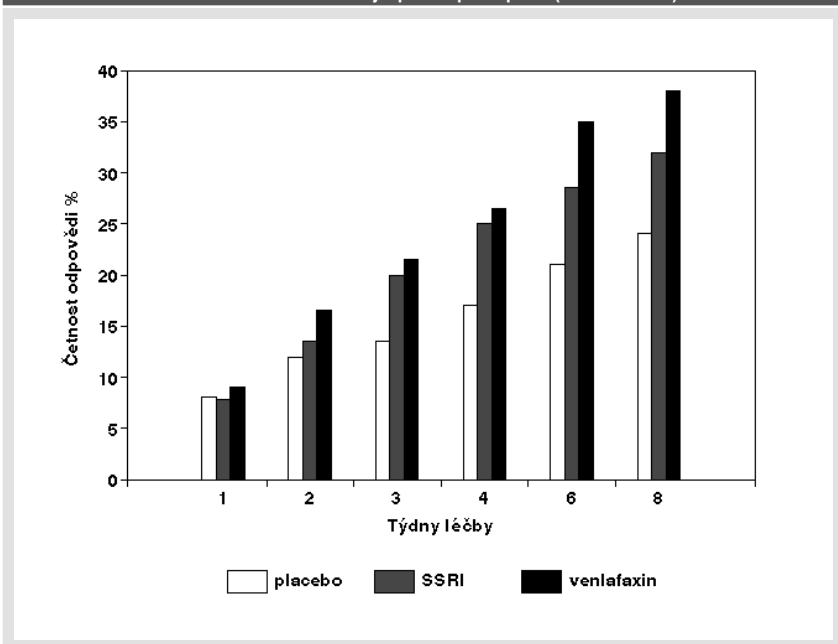
**Tabulka 2. Četnost výskytu hlavních nežádoucích účinků (bupropion SR versus vybraná SSRI) dle Thase**

preparát	gastro-intestinální	CNS	sexuální
buprobion	+	+	+
fluoxetin	++	+++	+++
sertralin	+++	+++	+++
citalopram	+	+	+++

Legenda: Procentuální četnost výskytu jednotlivých vedlejších účinků oproti placebo:

- + nízká četnost / 0–20%
- ++ střední četnost / 20–40%
- +++ vysoká četnost / > 40%

**Graf 5. Venlafaxin v léčbě somatizačních symptomů při depresi (dle Entsuaha)**



pion abstinenční příznaky a craving, což vede k jeho využití v léčbě nikotinizmu a pokusům v léčbě ostatních závislostí (28, 29, 36).

Bupropion byl syntetizován již v roce 1966. Roku 1985 byl uveden na trh, o rok později byl stažen. Důvodem k tomuto kroku byl výskyt epileptických záchvatů u nemocných léčených pro bulimii. Roku 1996 byla na trh uvedena SR forma (sustained release – prodloužené uvolňování léku z lékové formy). Ta má dvojitý význam: jednak je možné podávat lék ve dvou denních dávkách, na rozdíl od dřívějších tříd. Za druhé se tím snížily maximální plazmatické hladiny léku na přibližně 85% hodnoty původní formy, což přispělo ke snížení rizika vzniku epileptických záchvatů u nerizikové populace na úroveň zcela srovnatelnou s ostatními moderními antidepressivy (při dávce do 300 mg pro die, která je dnes doporučována jako maximální, je riziko 0,1%) (1, 22, 41). Pro doplnění – v roce 1997 byl bupropion SR pod názvem Zyban uveden na trh v indikaci odvykání kouření.

Bupropion SR se podává v denní dávce od 150 mg do 300 mg, kterou je třeba titrovat. První čtyři dny je správné podat 150 mg jednou denně, při dobré snášenlivosti se zvyšuje dávka od pátého dne na 2x150 mg v intervalu

minimálně 8 hodin. Poločas vylučování se pohybuje mezi 18 až 21 hodinami. Vzhledem k aktivujícímu účinku je vhodné večerní podání před 17. hodinou (27, 29, 36).

Antidepressivní účinnost byla prokázána za dvojitě slepých podmínek v porovnání s placebem, s tricyklickými antidepressivy i s antidepressivy skupiny SSRI. Jde o čtyřtýdenní až šestnáctitýdenní studie. K dispozici je i studie dlouhodobá trvajících jeden rok (Weihs et al., 2001). V ní po osmítýdenní léčbě depresivní fáze byli respondéři následně sledováni 44 týdnů za dvojitě slepých podmínek (bupropion SR proti placebo). Tato práce prokázala statisticky významný rozdíl mezi placebem a bupropionem SR v udržovací léčbě deprese. Během ní došlo k relapsu nebo rekurenci u 52% nemocných léčených placebem, ale jen 32% léčených aktivní látkou. Medián přetrvávání terapeutického efektu (statisticky vypočtená doba, za níž došlo k nové atace deprese) byl u aktivní léčby více než 44 týdnů, u placebo 24 týdnů (28).

V kontrolovaných studiích byla prokázána dobrá snášenlivost. K vyřazení docházelo ve směs v počátcích léčby, hlavním důvodem byl výskyt nežádoucích účinků. Mezi nejčastější patřily bolest hlavy, suchost v ústech, nauzea,

nespavost s nárůstem aktivity, zácpa, tremor, úzkost (16, 19, 24, 37). Zvýšení hladiny úzkosti se nelišilo od jejího výskytu po placebo. Ve srovnání s SSRI (nejvíce srovnávacích studií je se sertralinem) byl obdobně účinný, vykazoval evidentně méně nežádoucích sexuálních účinků, nevedl k sedaci (29). Lze říci, že pokud se neobjeví vedlejší účinky v prvních dnech léčby (zvláště během titrace), dále již bupropion SR vykazuje celkově nízkou hladinu vedlejších účinků. Studie prokázaly, že prakticky nezpůsobuje sexuální útlum, nemocného neseďuje, ale naopak aktivuje. Bupropion SR nevede k nárůstu hmotnosti, dokonce lze při jeho užívání očekávat i její snížení (10, 30).

Bupropion SR není určen pro úzkostné / agitované deprese, stejně tak není vhodný pro nemocné trpící insomnií. Je kontraindikován u nemocných se záchvatovitým onemocněním (a to i v anamnéze) či rizikem rozvoje záchvatu, stejně je tomu u bulimických nemocných (3).

Není správné ho podávat, a to vzhledem k jeho vlivu na obrat dopaminu, u nemocných psychotických a nemocných užívajících antipsychotika (7, 36, 42). Riziko epileptogenního působení je i dnes stále předmětem diskuze, i když jak bylo výše uvedeno, díky SR formě kleslo na úroveň srovnatelnou s ostatními antidepressivy. Přesto by neměl být podáván současně s obdobně působícími léky (lithium, clozapin, zotepin, theofyllin, steroidy), či s léky predisponujícími ke vzniku epileptických záchvatů (perorální antidiabetika, inzulin). Z téhož důvodu by neměl být aplikován spolu s elektrokonvulzí (27).

Bupropion SR vyžaduje dobře spolupracujícího nemocného, pokud je podáváno 300 mg pro die, je potřeba dvou denních dávek. Je jednoznačně indikován u depresí, kde jsou problémem případné nežádoucí sexuální účinky způsobené jinými antidepressivy. Tato vlastnost by měla být výhodou zvláště v udržovací a dlouhodobé léčbě deprese, kde právě sexuální poruchy mohou vést k předčasnému přerušení léčby ze strany pacienta (22, 41). Četnost výskytu hlavních nežádoucích účinků ukazuje tabulka 2.

Bupropion SR je rovněž určen hypobulic-kým depresivním nemocným, kteří nejsou úzkostní a netrpí nespavostí, neboť díky svému mediátorovému profilu není antidepressivem sedujícím, ale aktivujícím (38). Jelikož po jeho užívání nedochází k přírůstku na váze je vhodný u těch depresivních pacientů, kde hrozí, že dojde ke vzrůstu hmotnosti, stejně tak u již obezných nemocných. U depresivních kuřáků, kteří jsou motivováni k odvykání kouření, je podání bupropionu SR jako antidepressiva zároveň podporou v odvykání. Bupropion SR má svůj význam u depresivních nemocných

s Parkinsonovou chorobou, když vzhledem ke svému účinku na dopamin nezhoršuje parkinsonický tremor (12, 39).

Bupropion SR je v USA podáván i v jiných indikacích, než je deprese. Jde o hyperkinetické poruchy (ADD, ADHD), velmi dobré zkušenosti jsou s léčbou snížené sexuální apetence u žen, předepisován je při léčbě obezity (5). Jak již bylo zmíněno, je užíván při odvykání kouření, zkušenosti jsou i s léčbou závislosti. Zprávy jsou i o jeho užití v léčbě chronické

bolesti a premenstruálního syndromu, resp. premenstruální dysforické poruchy.

### Závěr

Antidepresiva s duálním působením nejen významným způsobem rozšířila armentarium psychiatrů, ale stala se především novou nadějí pro depresivní nemocné. Specifický mechanismus účinku „dualistů“ umožňuje efektivně léčit i těžce depresivní pacienty, somaticky nemocné i pacienty s atypickými

formami deprese. Přinášejí benefit těm, kteří v minulosti byly nuceni zakoušet nepříjemné nežádoucí účinky tricyklických antidepresiv, nebo se museli spoléhat na kombinace různých skupin psychofarmak (antidepresiv, anxiolytik, hypnotik). Jejich hlavní výhodou v porovnání s ostatními antidepresivy spočívá v poměrně rychlém terapeutickém efektu, vysoké účinnosti, spolehlivosti v udržovací terapii při velmi dobré snášenlivosti a příznivém spektru nežádoucích účinků.

### Literatura

- Ascher JA, Cole JO, et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J. Clin. Psychiat.*, 1995; 56: 395–401.
- Briley M, Prost JF, Moret C. Preclinical pharmacology of milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*, 1996; 11(Suppl.4): 10–14.
- Braunwald E. Harrison's principles of internal medicine. McGraw-Hill Book Comp., New York, 1998: 2918 s.
- Clerc G, et al. Antidepressant efficacy and tolerability of milnacipran, a dual serotonin and noradrenalin inhibitor. *Int Clin Psychopharmacol*, 2001; 16: 1–7.
- Cozza KL, Armstrong SC. The cytochrome P450 system. Drug interaction principles for medical practice. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2001: 262 s.
- Cunningham LA. Comparison of venlafaxine and imipramine in the acute treatment of major depression in outpatients. *Ann Clin Psychiatry*. 1994; 9(3): 157–164.
- Češková E, Kašpárek T. Polyfarmakoterapie u depresivní poruchy. *Čes. a slov. Psychiatrie* 2002; 58: 19–36.
- Entsua R, a kol. Venlafaxine and SSRIs: Pooled Remission Analysis (Megaanalysis of 31 studies of more 7000 Patients). Abstract book of ANCP 2002, Puerto Rico.
- Fava M. Augmentation and combination strategies in treatment-resistant depression. *J. Clin. Psychiat.*, 2001; 62 (Suppl.18): 4–11.
- Goodyer IM. Unipolar depression. Oxford University Press, New York, 2003: 212.
- Henn F, Sartorius N, Helmchen H, Lauter H. Contemporary psychiatry. Springer, Berlin, 2001: 2258s.
- Jacobson SA, Pies RW, Greenblatt DJ. Handbook of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002: 496s.
- 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.
- Marangell LB. Switching antidepressants for treatment-resistant major depression. *J. Clin. Psychiat.*, 62, 2001; suppl. 18): 2–7.
- Montgomery SA, et al. Efficacy and tolerability of milnacipran: an overview. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 1996; 6(suppl.4): 47–51.
- Montgomery SA, Schatzberg AF, et al. Pharmacotherapy of depression and mixed states in bipolar disorder. *Journ. Aff. Disorders*, 59, 2000; (suppl 3): 39–56.
- Moret C, Briley M. In vivo study of monoamines neurotransmission by milnacipran. *Brain Research Association Abstracts*, 1996; 13: 35.
- Moret C, Charveron M, Finberg JPM, Briley M. Biochemical profile of milnacipran, a potential fourth generation antidepressant drug. *Neuropharmacology*, 1985; 24: 1211–1219.
- Pidrman V. Deprese a kardiovaskulární onemocnění. Maxdorf, Praha, 2. rozšířené vydání, 2002: 48 s.
- Preskorn SH. Clinical pharmacology of selective serotonin reuptake inhibitors. Caddo, Professional Communications, Inc., 1996: 256s.
- Preskorn SH. Outpatient management of depression. Professional Communication, Inc., Caddo, 1999: 256.
- Product monograph bupropion hydrochloride sustained release tablets. Mississauga, Glaxo Wellcome Inc., 1998: 35.
- 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.
- Raboch J, Zvolský P, a kol. Psychiatrie. Praha, Galén a Univerzita Karlova, Karolinum, 2001: 622s.
- Rouet RH, et al. Comparative in vivo and in vitro study of the cardiac effect of milnacipran and imipramine. *Fundam. Clin. Pharmacol.*, 1989; 3: 237–244.
- Rouillon F, et al. Milnacipran efficacy in the prevention of recurrent depression: a 12 month placebo – controlled study. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 2000; 15: 133–40.
- Schatzberg AF, DeBattista Ch, Overman GP, Ereshevsky L. The 1998 black book of psychotropic dosing and monitoring. New York, MBL Communications, Inc., 1998: 40s.
- Settle EC. Bupropion sustained release: side effect profile. *J. Clin. Psychiat.*, 1999; 59 (Suppl. 4): 32–36.
- Settle EC, Stahl SM, et al. Safety profile of sustained release bupropion in depression: results of three clinical trials. *Clin. Therap.*, 1999; 3: 454–464.
- Schaltberg AF, Cole JO, DeBattista C. Manual of clinical psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington, DC, 2003: 700s.
- Shiloh R, Nutt D, Weizman A. Atlas of psychotropic pharmacotherapy, Martin Dunitz, London, 2000: 235s.
- Simon GE, a kol. WHO Bulletin 2000; 78: 439–445.
- Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drug Aging*, 2001; 18 (5): 355–368.
- Spar EJ, La Rue A. Concise guide to geriatric psychiatry. American Psychiatric Publishing, Inc., Washington, DC, 2002; 372s.
- Spencer AM, Wilde MI. Milnacipran, a review of its use in depression. *Drugs*, 1998; 56(3): 405–427.
- Spier SA. Use of bupropion with SSRIs and venlafaxine. *Depress Anxiety*, 1998; 7: 73–75.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, Cambridge, 2002: 602.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, 1996: 148.
- Stahl SM. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder. New York, Cambridge University Press, 2000: 176.
- Stahl SM. Psychopharmacology of antidepressants. London, Martin Dunitz, Ltd, 1998: 114.
- Švestka J. Bupropion – dopaminergní a noradrenergí antidepresivum. *Psychiatrie*, 5, 2001; 3: 196–209.
- Švestka J. Vývoj antidepresiv od první k páté generaci. Praha: Psychiatrické centrum, 1994; Zprávy č. 133, 96s.
- Švestka J. SNRI – příklad venlafaxinu. *Psychiatrie* 1997; 3–4: 135–38.
- Thase ME, Entsua AR, Rudolph RL. Remission rates during treatment with venlafaxine or selective serotonin reuptake inhibitors. *Br J Psychiatry*. 2001; 178: 234–41.