

Účinnost a bezpečnost escitalopramu u osob ve vyšším věku: spojená (poolovaná) analýza pěti otevřených sledování

prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.

Psychiatrické centrum Praha

Za použití dat z pěti otevřených sledování účinnosti a bezpečnosti escitalopramu (Ciprallex®), které organizoval originální výrobce (Lundbeck) v České republice mezi lety 2003 a 2007 (N = 27 183), byla provedena analýza efektivity a výskytu nežádoucích účinků u osob v nižším a ve vyšším věku. Hlavním vstupním kritériem do sledování byla indikace terapie escitalopramem. Nejčastějším důvodem pro nasazení escitalopramu byla deprese (37,1 %), následovaná kategorií úzkostných a neurotických poruch (28,7 %). Hodnocení vlivu věku bylo založeno na dvou různých věkových hranicích. První typ analýz se zaměřil na zjištění rozdílů mezi pacienty ve věku do 49 let včetně a 50 let a více. Druhé hodnocení porovnávalo pacienty ve věku do 64 let a 65 let a více. Osoby ve vyšším věku pozorovaly první zlepšení o 1–2 dny později nežli osoby mladší. Po 2,5 až 3 měsících léčby se terapie ukázala jako mírně účinnější u osob mladších (přibližně o 0,15 bodu závažnosti onemocnění podle CGI) za použití obou kritérií. U 8,3 % léčených byly zaznamenány nežádoucí účinky. Nežádoucí účinky se překvapivě vyskytovaly méně často u osob starších nežli mladších. Tato poolovaná analýza potvrzuje předchozí nálezy o účinnosti a bezpečnosti escitalopramu v kontrolovaných studiích, a to včetně nálezů u starších osob.

Klíčová slova: escitalopram, deprese, úzkostné a neurotické poruchy, vyšší věk, antidepresiva.

Efficacy and safety of escitalopram in elderly persons: pooled analysis of five open-label observational studies

Using the data from five open-label observational studies of the efficacy and safety of escitalopram (Ciprallex®) organized by the original manufacturer (Lundbeck) in the Czech Republic between 2003 and 2007 (N = 27183), an analysis of the efficacy and occurrence of adverse effects in persons of younger and older age was performed. The main inclusion criterion was the indication of treatment with escitalopram. The most common reason for commencing treatment with escitalopram was depression (37.1 %) followed by the category of anxiety and neurotic disorders (28.7 %). The assessment of age effect was based on two different age levels. The first type of analyses aimed to determine the differences between patients aged under 49 years inclusive and 50 years and older. The other type compared patients aged under 64 years and those aged 65 years and older. The persons of older age noted the first improvement 1–2 days later than younger persons. After 2.5 to 3 months of treatment, the therapy proved to be slightly more effective in younger persons (approximately 0.15 points in severity of illness according to CGI scale) when both criteria were used. No adverse effects were observed in 8.3 % of the patients treated. Surprisingly, adverse effects occurred less frequently in younger persons than older persons. This pooled analysis confirms the previous findings on the efficacy and safety of escitalopram in controlled studies, including the findings in elderly persons.

Key words: escitalopram, depression, anxiety and neurotic disorders, older age, antidepressants.

Psychiat. pro Praxi 2011; 12(1): 22–26

Úvod

Použití antidepresiv ve vyšším věku představuje klinicky vysoce relevantní problém spojený s řadou otevřených otázek z oblasti bezpečnosti i efektivity terapie. Aktuálnost problematiky je dokumentována také nedávno zjištěným rozporem mezi prevalencí afektivních a úzkostných poruch a preskripcí antidepresiv. Prevalence obou skupin onemocnění je častější před 50. rokem života a následně klesá. Nicméně preskripce antidepresiv vykazuje z hlediska věku odlišnou a bimodální distribuci. První vrchol v předepisování antidepresiv je na konci pátého decenia a druhý vrchol je na počátku decenia devátého (1).

Většina studií a dostupných údajů o antidepresivní léčbě u seniorů se týká jejich použití u depresivní poruchy. V případě úzkostných a neurotických poruch je problematika zmapována minimálně. Depresivní porucha se vy-

skytuje u 14 % osob nad 70 let (2). Skutečnost, že klinická manifestace deprese ve vyšším věku je odlišná, vede k tomu, že deprese jsou u seniorů často nezachycené. Pouze 35,7 % depresivních osob ve vyšším věku je antidepresivy skutečně léčeno (3). Depresivní porucha ve vyšším věku má rovněž negativní dopad na somatické zdraví a zvyšuje mortalitu v závislosti na intenzitě depresivních příznaků (4). Použití antidepresiv pak mortalitu nesnižuje v případě, že kontrola afektivních příznaků není dostatečná (4). Tyto údaje poukazují na to, že je nezbytné, aby osoby ve vyšším věku byly adekvátně léčeny účinnými a bezpečnými antidepresivy.

V terapii deprese ve vyšším věku nahrazují léky ze skupiny SSRI (selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu) starší generace antidepresiv a jsou součástí většiny doporučení pro první volbu (5, 6).

Alosterický inhibitor zpětného vychytávání serotoninu escitalopram se od zástupců skupiny SSRI odlišuje potenciací zpětného vychytávání serotoninu vazbou na sekundární alosterické místo transportéru pro tento monoamin (7). Escitalopram je atraktivním lékem pro populaci seniorů také pro svou farmakokinetiku zvláště s ohledem na pravděpodobnost polypragmatie v této skupině pacientů. Escitalopram neovlivňuje aktivitu CYP405 a sám je metabolizován hned třemi paralelními isoenzymy tohoto systému (8). Jedná se tedy o lék s nízkým rizikem farmakokinetických me-
zilékových interakcí.

Dosavadní údaje potvrzují, že escitalopram je ve vyšším věku dobře tolerován a nežádoucí účinky se vyskytují u cca 10–13 % léčených (9–11). Specifikem terapie antidepresivy ve vyšším věku je relativně vysoký počet placebo odpovědí, což

se projevilo rovněž v jedné studii s escitalopramem v nemocných nad 65 let (10).

Cílem naší analýzy bylo porovnat efektivitu a výskyt nežádoucích účinků u osob v nižším a ve vyšším věku. Analýza byla provedena na základě pěti otevřených sledování účinnosti a bezpečnosti escitalopramu, které proběhly v České republice mezi lety 2003 a 2007. Všechna sledování organizoval originální výrobce. Výsledky prezentované v tomto článku představují zpracování celého souboru léčených nezávisle na diagnóze. Indikace pro terapii escitalopramem byla tedy jediným vstupním kritériem. Otevřená sledování mají pochopitelně řadu významných metodických limitací a nemohou nahradit kontrolované klinické studie. Na druhé straně však poskytují poměrně přesný obraz reálné klinické praxe a zvyklostí lékařů v dané zemi. V našem případě poolovaná analýza rovněž umožnila zpracování vzorku o zcela unikátní velikosti. Do analýz bylo zařazeno celkem 27 183 pacientů.

Metodika

Uspořádání studií a sběr dat

Poolovaná analýza byla provedena na základě pěti postmarketingových sledování, která byla organizována firmou Lundbeck Česká republika, s.r.o. v období čtyř let (12, 13). V dalším textu jsou jednotlivá sledování označena podle roku, kdy byl dokončen sběr dat (tzv. Sledování 2003, 2004, 2005, 2006 a 2007, tabulka 1). Všechna sledování byla otevřená a flexibilní jak v dávkování escitalopramu, tak v časech jednotlivých kontrolních vizit.

Vstupním kritériem pro všechna sledování byla jakákoliv indikace pro terapii escitalopramem. K léčbě pacientů byl využíván výhradně originální přípravek Cipraxel® (Lundbeck), a zjištění se tedy nemusejí vztahovat k jiným léčivům s obsahem účinné látky escitalopram. Lékařům bylo doporučeno, aby se před podáváním přípravku podrobně seznámili s platným textem Souhrnu údajů o přípravku a aby při léčbě pacientů postupovali v souladu s ním. Před nasazením mohli lékaři zvážit vysazení nebo úpravu předchozí antidepressivní léčby. V průbě-

hu léčení pak bylo možno postupně redukovat anxiolytickou, eventuálně jinou přídatnou psychofarmakologickou terapii v souladu s běžnou léčebnou praxí lékaře. Všechna sledování začala vstupní vizitou, která byla následována 2 až 4 kontrolními vizitami.

Vlastní sběr dat probíhal v 71,2 % případů u lékařů specialistů (psychiatrii a neurologové), všeobecní lékaři zařadili 27,4 % osob a 1,1 % léčili zástupci jiných specializací (v 0,3 % specializace nebyla uvedena). Hodnotící lékaři byli seznámeni s protokolem každého ze sledování před zahájením sběru dat. Formou přednášky byli rovněž informováni o indikacích a klinických vlastnostech escitalopramu. Hodnotitelé byli rovněž seznámeni formou specializovaných přednášek s diagnostickými kritérii, léčbou a pravidly klinického vedení nemocných s depresivní poruchou a onemocněními z oblasti úzkostných a neurotických poruch. Dále byl proveden praktický zácvik použití škály CGI na modelových kazuistikách, reliabilita mezi hodnotiteli nebyla hodnocena.

Rozdělení souboru podle věku

S ohledem na cíle této práce bylo provedeno srovnání klinické účinnosti a bezpečnosti u osob ve vyšším a nižším věku. Pro tato hodnocení byly stanoveny dva různé věkové prahy. První typ analýz se zaměřil na zjištění rozdílů mezi pacienty ve věku do 49 let včetně a 50 let a více. Druhé hodnocení porovnávalo pacienty ve věku do 64 let a 65 let a více.

Hodnocení účinnosti

Účinnost byla hodnocena pomocí škály CGI (Clinical Global Impression), která byla součástí protokolu všech sledování. Analýzy jsou pak založeny na hodnocení položky č. 1: Závažnost onemocnění a položky č. 2: Globální zlepšení. Obě položky CGI jsou kvantifikovány od 1 do 7. Ve sledováních 2005, 2006 a 2007 byl navíc hodnocen údaj o prvním zlepšení stavu. Jedná se o subjektivní údaj pacienta, kdy pocítil první zlepšení po nasazení escitalopramu. Strukturovaný dotaz na první zlepšení byl pacientovi kladen hodnotícím lékařem od první

kontrolní vizity po zahájení léčby. Parametry bezpečnosti byly hodnoceny na základě hlášených nežádoucích účinků a závažných nežádoucích účinků s použitím dat ze všech sledování.

Statistické analýzy

Hodnoty jsou prezentovány jako průměry se směrodatnou odchylkou (s.d.), v případě popisu časování kontrolních vizit je údaj průměru doplněn o horní a dolní kvartil (IQR). Medián uvádíme v případě nejčastější hodnoty dávky léku a dne prvního zlepšení. Chi kvadrát (χ^2) je použit k hodnocení četnosti výskytu. Vzhledem k velikosti souboru byl pro porovnání CGI a času prvního zlepšení použit t-test. Nebyla použita korekce pro opakovaná srovnání a výsledky byly považované za signifikantní na hladině alfa 0,0001 (0,0005).

Výsledky

Popis souboru (tabulka 2)

Průběh vizit a délka sledování

Zařazení pacienti absolvovali v rámci sledování maximálně 5 vizit (vstupní návštěvu a 4 další kontroly). Sledování 2004 bylo založeno jen na 3 vizitách (vstupní vyšetření a 2 další kontroly), ve studiích z let 2005 a 2006 si lékař mohl vybrat, zda bude pacienta sledovat po dobu 4 nebo 5 vizit (vstupní kontrola a 3 nebo 4 další kontroly). Ostatní sledování byla založena na 5 vizitách. Druhá návštěva lékaře se nejčastěji realizovala po 14 dnech od vstupní kontroly (průměr 18,2 dne, IQR = 9–22), třetí vizita následovala přibližně po jednom měsíci od vstupní kontroly (průměr = 47,8, IQR = 29–60). Na čtvrtou návštěvu přicházeli pacienti po dvou a půl až třech měsících od zahájení léčby (průměr = 85,8, IQR = 59–99), pátou návštěvu pak většina pacientů absolvovala po půl roce (průměr = 171,3, IQR = 152–191). Vzhledem k heterogenitě sledování jsou v tomto článku v hodnocení CGI zahrnuty výsledky z poslední (tedy 4.) kontroly a poolovaná analýza odpovídá dvou a půl až tříměsíčnímu sledování účinnosti.

Tabulka 1. Přehled pěti sledování klinické účinnosti a bezpečnosti escitalopramu, která byla použita v analýze. V případě sledování 2005 a 2006 mohl lékař zvolit preferovanou délku hodnocení pacienta, a počet vizit pro dokončení studie tedy mohl být 4 (2 až 2,5 měsíce), ale i 5 (6 měsíců)

Rok studie	2003	2004	2005	2006	2007	Celý soubor
Počet sledovaných vizit	5	3	4/5	4/5	5	–
Počet pacientů	2 664	4 172	8 841	4 522	6 984	27 183
Počet pacientů, kteří dokončili sledování	2 113	4 038	7 445/880	668/3315	6 564	25 519
Počet pacientů, kteří nedokončili sledování	284	134	516	549	181	1 664
Procento pacientů, kteří nedokončili sledování	10,7 %	3,2 %	5,8 %	12,1 %	2,6 %	6,1 %

Dávkování escitalopramu

Pro hodnocení dávky nebyla zařazena data ze sledování 2004 (pouze dvě kontroly). Nejčastěji podávanou dávkou u všech pacientů nezávisle na pořadí vizity a věkové skupině bylo 10 mg (modus). Počáteční dávka byla mírně nižší u starších osob jak za použití kritéria ≥ 50 let ($t = 3,35$, $p \leq 0,0001$), tak ve věkové skupině ≥ 65 let ($t = 6,67$, $p \leq 0,0001$). Na konci sledování byla podávána lehce redukováná dávka statisticky významně jen v souboru nad 65 let ($t = 2,95$, $p \leq 0,005$, tabulka 3).

Efektivita léčby escitalopramem – závažnost onemocnění (CGI)

V analýze závažnosti onemocnění (CGI) nejsou zahrnuta data z roku 2004 (pouze 2 kontroly). Průměrná hodnota CGI ve vstupní kontrole byla 3,9 bodů, na konci sledování byla průměrná hodnota 1,6 bodů (tabulka 3). V průběhu jednotlivých kontrol docházelo k postupnému zlepšování míry onemocnění (graf 1).

Srovnání CGI u osob starších potvrdilo za použití hranice 50 i 65 let menší rozdíl ve změně psychopatologie během sledování ($t = -7,45$, $p \leq 0,0001$ a $t = -4,11$, $p \leq 0,0001$). Osoby nad 50 let se navíc lišily od osob starších ve vstupním CGI (tabulka 3).

Efektivita léčby escitalopramem – celkové zlepšení (CGI)

V první kontrole po vstupu do sledování bylo zlepšení na škále celkového zlepšení CGI

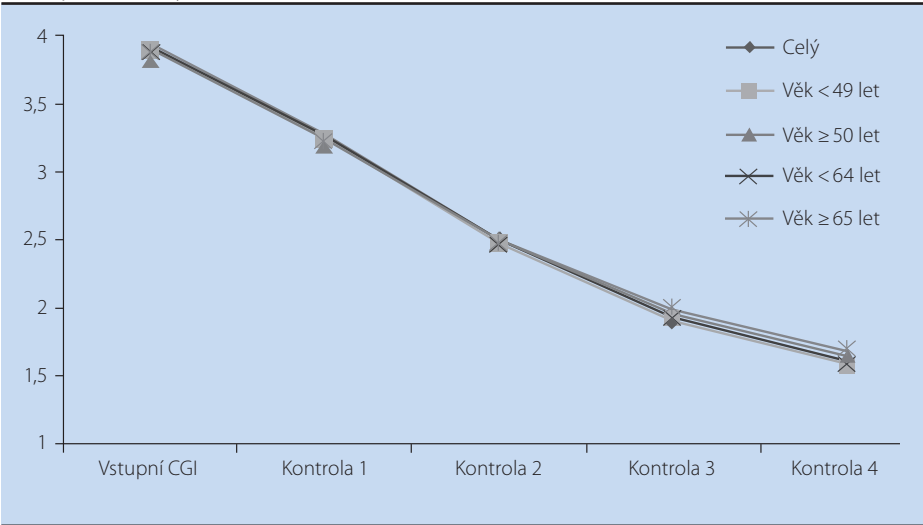
hodnoceno průměrnou hodnotou 3 (s.d. = 0,9) „nepatrně zlepšen“, na konci sledování (ve čtvrté kontrole) byla průměrná nejčastější hodnota zlepšení rovna 1 (s.d. = 0,8) „velmi výrazně zlepšen“.

Ve skupině pacientů do 49 let bylo průměrné globální zlepšení v poslední kontrole výraznější (1,50, s.d. = 0,7) než ve skupině pacientů 50 let a starší (1,58, s.d. = 0,8, $t = -5,512$, $p \leq 0,0001$). Podobně pacienti do 64 let vykazovali větší globální zlepšení v poslední kontrole výraznější (1,53, s.d. = 0,8) než ve skupině pacientů 65 let a více (1,65, s.d. = 0,8, $t = -6,024$, $p \leq 0,0001$).

Efektivita léčby escitalopramem – první zlepšení

Do analýzy prvního zlepšení byla zahrnuta data ze sledování 2005, 2006 a 2007 ($N = 20\,347$). V celém souboru pocítili pacienti první subjektivní zlepšení stavu nejčastěji po 10 dnech (modus), průměrně pak po 14 (s.d. = 8,9). První zlepšení je nejčastěji udáváno mezi 8. a 14. dnem (47,6 %), u 20 % pacientů se první zlepšení objevilo již v prvním týdnu. Celkem 67,5 % zařazených pocítilo první zlepšení v průběhu dvou týdnů po nasazení léčby. Celkem

Graf 1. Průměrná hodnota položky závažnost onemocnění CGI v průběhu sledování v celém souboru a u starších a mladších osob rozdělených podle věkové hranice 50 a 65 let (údaje o statistických rozdílech jsou uvedeny v tabulce 3)



Tabulka 2. Demografické charakteristiky a zastoupení diagnostických okruhů v celém souboru a u mladších a starších osob za použití obou hranic (50 a 65 let)

Soubor	Počet osob	Relativní četnost (%)	Průměrný věk	M/Ž (%)	Deprese: F32, F33 (%)	Jiné poruchy nálady: F30–F39; bez F32, F33 (%)	Úzkostné a neurotické poruchy: F40 – F49 (%)	Jiná dg. (%)	Komorb.* (%)
celý	26 925	100	50 (15,37)	70,7/28,6	37,1	4,3	28,7	29,9	29,9
věk < 50 let	13 112	48,70	37 (8,17)	69,5/29,9	34,1	4,4	30,6	30,9	30,3
věk ≥ 50 let	13 813	51,30	62 (9,63)	72,0/27,4	40,2	4,1	26,9	28,9	37,5
věk < 65 let	22 117	82,14	45 (11,52)	70,2/29,2	36,5	4,3	29,6	29,5	32,1
věk ≥ 65 let	4 808	17,86	73 (6,18)	73,3/26,1	40,5	3,9	24,5	31,2	42,3

M – muži, Ž – ženy, * – analýza komorbidních diagnóz byla provedena pouze ve sledováních 2004 a 2005 ($N = 13\,013$)

Tabulka 3. Dávkování escitalopramu a hodnoty CGI (závažnost onemocnění) v celém souboru a u mladších a starších osob za použití obou hranic (50 a 65 let)

Soubor	Počet osob	Počáteční dávka escitalopramu (mg)	Dávka na konci sledování (mg)	Počáteční CGI ⁺	Změna CGI ⁺⁺
celý	22 855	8,8 (3,0)	10,3 (3,3)	3,9 (1,2)	-2,1 (1,2)
věk < 50 let	10 913	8,89 (3,0)	10,36 (3,4)	3,9 (1,2)	-2,23 (1,2)
věk ≥ 50 let	11 740	8,75 (3,0) *	10,27 (3,3)	3,82 (1,2)*	-2,06 (1,2)*
věk < 65 let	18 506	8,88 (3,0)	10,36 (3,3)	3,87 (1,2)	-2,17 (1,2)
věk ≥ 65 let	4 147	8,54 (3,0)*	10,12 (3,2)*	3,83 (1,2)	-2,05 (1,2)*

Hodnoty dávkování a CGI jsou uvedeny jako průměr (s.d.), + = uvedená data CGI odpovídají položce 1 (závažnost onemocnění), ++ = rozdíl mezi vstupní a poslední kontrolou v položce 1 (závažnost onemocnění) CGI, * = statisticky významný rozdíl mezi pacienty nižšího a vyššího věku v dávce escitalopramu, CGI a rozdílu CGI mezi vstupní a poslední vizitou

96,6% pacientů v pak uvedlo zlepšení v průběhu prvního měsíce.

10. den byl udáván nejčastěji (modus) jako první zlepšení rovněž ve všech podsouborech rozdělených podle věku. Pacienti ve věku 50 let a starší pak pocítovali první zlepšení v průměru o dva dny později nežli mladší (15, s. d. = 9,5 vs. 13, s. d. = 8,2 t = -9,37, p ≤ 0,0001). Osoby ve věku 65 let a starší pocítovaly první zlepšení o jeden den později nežli osoby mladší (15, s. d. = 9,67 vs. 14, s. d. = 8,70 t = -8,177, p ≤ 0,0001).

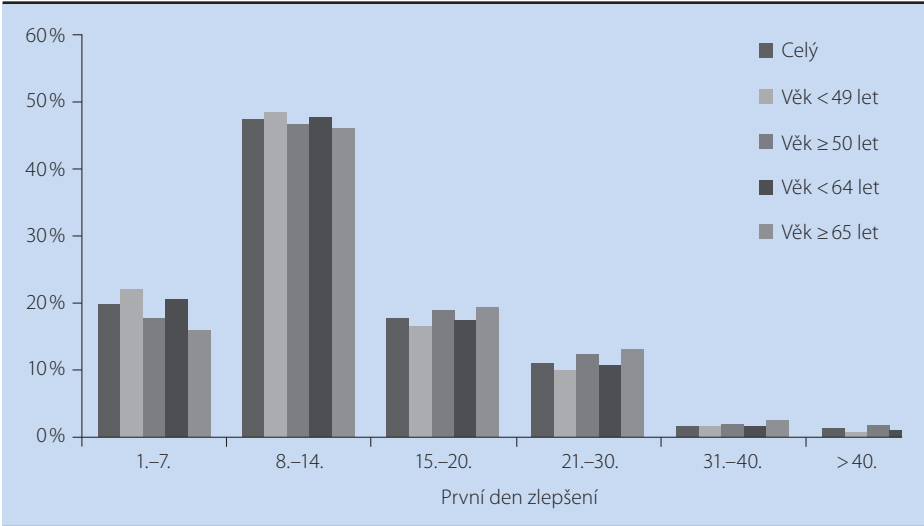
Rozložení prvního zlepšení v celém souboru a u starších a mladších osob za použití obou zvolených kritérií ukazuje graf 2.

Nežádoucí účinky

V celém souboru se vyskytovaly nežádoucí účinky v 8,3 % (2 268) zařazených osob. Mezi nejčastější vedlejší účinky patřily gastrointestinální potíže (2,25%), následované únavností (0,84%), bolestmi hlavy (0,56%), poruchami spánku (0,52%) a sexuálními potížemi (0,49%). Při analýze podle stáří léčených bylo překvapivě zjištěno, že se u pacientů ve věku 50 let a více vyskytují nežádoucí účinky méně často (7,71 %) než u pacientů ve věku do 49 let včetně (9,28 %, $\chi^2 = 21,190$; p < 0,0001). Také u pacientů ve věku 65 let a více byl výskyt nežádoucích účinků zaznamenán méně často (7,06 %) nežli u pacientů ve věku do 64 let včetně (8,78 %, $\chi^2 = 14,815$; p < 0,001).

Závažné nežádoucí účinky byly reportovány v celém souboru pouze v 7 případech. Konkrétně se jednalo o pocit na omdlení a třes, hospitalizaci pro krvácení žaludku, nespavost, nauzeu, poruchy spánku a bolesti na hrudi. Z těchto 7 závažných nežádoucích účinků se 4

Graf 2. Doba prvního pocítovaného subjektivního zlepšení v celém souboru a u starších a mladších osob rozdělených podle věkové hranice 0 a 65 let



vyskytly ve věkové skupině do 49 let a 5 ve skupině do 64 let.

Přídavná psychofarmakologická léčba

Takřka polovina všech léčených užívala mimo escitalopramu ještě jinou psychofarmakologickou léčbu. Pacienti ve věku 50 let a více užívali častěji přidruženou psychiatrickou medikaci (50,4 %) než pacienti ve věku do 49 let včetně (45,4 %, $\chi^2 = 66,92$; p < 0,0001). Podobně pacienti ve věku 65 let a více užívají častěji (50,5 %) přidruženou psychiatrickou medikaci než pacienti ve věku do 64 let včetně (47,4 %, $\chi^2 = 14,75$; p < 0,001). V rámci provedené analýzy nebyl nalezen statisticky významný rozdíl v užívání anxiolytik pacienty ve věku do 49 let včetně (34,4 %) a 50 let a více (35,8 %, $\chi^2 = 5,47$; p = 0,02) ani při srovnání osob do 64 let (35,4 %) a osob nad 65 let (33,9 %, $\chi^2 = 3,71$; p = 0,054).

Diskuze

V souladu s očekáváním se ukázalo, že psychické potíže u osob ve vyšším věku jsou častěji léčeny všeobecnými lékaři nežli u osob mladších. Zjištění podporuje nutnost orientace všeobecných lékařů v problematice afektivních poruch včetně jejich specifík u seniorů. Nález současně podporuje pochybnosti některých autorů o tom, zda kontrolované studie antidepresiv v populaci seniorů jsou skutečně na reprezentativních populačních vzorcích (10, 14). Vzhledem k tomu, že tito pacienti jsou častěji léčeni u nepsychiatrů, může dojít ke zkreslení klinické relevance studií, které probíhají v naprosté většině u psychiatrických specialistů.

U osob ve vyšším věku lékaři častěji začínali redukovanou dávkou a mírně nižší dávkování se pak udrželo u osob nad 65 let během celého sledování. Vzhledem k nízkému riziku lékových

interakcí a celkové šetrnosti escitalopramu je otázka, zde je u osob ve vyšším věku nezbytné redukovat dávku. Zjištěný trend je pravděpodobně dán obecně vyšší opatrností v dávkování u seniorů nežli vlastnostmi escitalopramu jako takového.

Položky závažnost onemocnění i celkové zlepšení v CGI potvrdily efektivitu escitalopramu v podmínkách těchto otevřených sledování. Osoby ve vyšším věku (definovaném pomocí obou zvolených kritérií) vykazovaly statisticky signifikantně menší rozdíl v efektivitě nežli osoby mladší. Reálně však tento rozdíl odpovídá asi jedné až dvěma desetinám sedmibodových škál CGI. Zjištěný rozdíl je tedy potřeba interpretovat v tomto kontextu a je možné ho přisoudit buď nižšímu dávkování ve starší populaci, menší efektivitě ve vyšším věku nebo specifickým psychopatologií u starších osob, u kterých se hůře odečítá vlastní zlepšení potíží. Při pohledu na graf 1 je patrné, že rozdíly mezi věkovými skupinami se objevují spíše ke konci sledování, a naše data by tedy mohla podporovat předpoklad o vyšší tendenci k placebo reakcím u seniorů (10). Zajímavým nálezem je subjektivně pocítované první zlepšení, které pacienti nejčastěji pozorovali 10. den, v průměru pak po 14 dnech. Tento údaj je ve shodě s časnějším nástupem efektu escitalopramu (i ve srovnání s citalopramem), který potvrdily předchozí kontrolované studie (15, 16). Skupiny osob starších vykazovaly první zlepšení v průměru o jeden až dva dny později nežli mladší. Předpokládaná vysvětlení mohou být shodná s faktory, které se podílely na rozdílech v CGI. Nález, že nástup účinku se u starších osob může projevit později, je v souladu s výsledky kontrolovaných studií s SSRI (17).

Nej překvapivější výsledky přineslo hodnocení nežádoucích účinků, které se vyskytovaly u 8,3 % všech léčených. Nález dobře koresponduje s výskytem nežádoucích účinků, který byl pozorován v kontrolovaných studiích s escitalopramem (16, 18, 19). Zjištění potvrzuje nejen bezpečnostní profil escitalopramu, ale shoda s kontrolovanými studiemi podporuje důvěryhodnost dat získaných v těchto otevřených sledováních.

Obecně lze říci, že starší osoby jsou více citlivé na anticholinergní, antihistaminergní a antiadrenergické účinky včetně sedace, posturální hypotenze, pádů a bradykardie (20). Na druhou stranu jsou osoby ve vyšším věku méně citlivé na gastrointestinální účinky, pocení a bolesti hlavy (21). Tato na věku závislá specifika v senzitivitě pak mohou být důvodem zcela nečekaného zjištění, že v populaci osob

starších (podle obou zvolených definicí) byl výskyt nežádoucích účinků o cca 1,5 % nižší nežli u osob mladších. Farmakodynamický profil escitalopramu je šetrný k adrenergnímu, histaminergnímu a cholinergnímu systému (7), což se pravděpodobně spolupodílí na setření rozdílu v citlivosti u léčených ve vyšším věku. Naopak k typickým nežádoucím účinkům escitalopramu (nauzea, pocení apod.) je u starších osob citlivost nižší. Dalším vysvětlením může být odlišný postoj hodnotícího lékaře, který v případě starších osob může být méně citlivý na pacientem referované somatické potíže, které nedává do souvislosti s terapií.

Závěr

Spojená analýza pěti otevřených sledování účinnosti a bezpečnosti escitalopramu potvrdila v souboru více nežli 25 tisíc osob vysokou účinnost a snášenlivost escitalopramu (Ciprexal® společnosti Lundbeck), a to jak v běžné populaci, tak v populaci starších pacientů. U zařazených pacientů docházelo v průběhu sledování ke zlepšování stavu. První subjektivně pocítované zlepšení stavu nastalo nejčastěji mezi 8. a 14. dnem léčby. Osoby ve vyšším věku pozorovaly první zlepšení o 1–2 dny později. Po 2,5 až 3 měsících léčby se terapie ukázala jako mírně účinnější (přibližně o 0,15 bodu závažnosti onemocnění podle CGI) u osob mladších. V rámci celkově nízkého počtu nežádoucích účinků (8,3 %) byl překvapivým nálezem jejich nižší výskyt u starších osob ve srovnání s mladšími. Poolovaná analýza potvrzuje předchozí nálezy účinnosti a bezpečnosti escitalopramu v kontrolovaných studiích včetně nálezů u osob ve vyšším věku.

Dedikace a poděkování: *Sběr i analýza dat byly podpořeny firmou Lundbeck Česká republika, s. r. o. Statistické zpracování dat provedla firma QED Group, a. s. Autor děkuje všem lékařům, kteří se podíleli na sběru dat v pěti otevřených sledováních.*

Literatura

- Hollingsworth SA, Burgess PM, Whiteford HA. Affective and anxiety disorders: prevalence, treatment and antidepressant medication use. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 513–519.
- Sonnenberg CM, Beekman AT, Deeg DJ. Drug treatment in depressed elderly in the Dutch community. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 99–104.
- van den Berg, Oldehinkel AJ, Bouhuys AL, et al. Depression in later life: three etiologically different subgroups. *J Affect Disord* 2001; 65: 19–26.
- Almeida OP, Alfonso H, Hankey GJ, Flicker L. Depression, antidepressant use and mortality in later life: the Health In Men Study. *PLoS One* 2010; 5: e11266.
- Baldwin RC, Anderson D, Black S, et al. Guideline for the management of late-life depression in primary care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003; 18: 829–838.

- Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE. Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 360–367.
- Sanchez C, Bogoso KP, Ebert B, et al. Escitalopram versus citalopram: the surprising role of the R-enantiomer. *Psychopharmacology (Berl)* 2004.
- von Moltke LL, Greenblatt DJ, Giancarlo GM, et al. Escitalopram (S-citalopram) and its metabolites in vitro: cytochromes mediating biotransformation, inhibitory effects, and comparison to R-citalopram. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 1102–1109.
- Gorwood P, Weiller E, Lemming O, Katona C. Escitalopram prevents relapse in older patients with major depressive disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 581–593.
- Kasper S, de SH, Friis AH. Escitalopram in the treatment of depressed elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 884–891.
- Kasper S, Lemming OM, de SH. Escitalopram in the long-term treatment of major depressive disorder in elderly patients. *Neuropsychobiology* 2006; 54: 152–159.
- Horáček J. Pět otevřených sledování antidepressiva escitalopram. *Medical Tribune* 2010, v tisku.
- Horáček J, Rozehnalová E, Rösslerová H, Dvořák A. Vliv stresujících životních událostí na rozvoj depresivní poruchy a účinnost léčby v populaci nemocných ve vyšším věku. Analýza výsledků postmarketingového sledování antidepressiva escitalopram. *Čes a slov Psychiatr* 2010; 106: 311–317.
- Roose SP, Sackeim HA, Krishnan KR, et al. Antidepressant pharmacotherapy in the treatment of depression in the very old: a randomized, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2050–2059.
- Lepola U, Wade A, Andersen HF. Do equivalent doses of escitalopram and citalopram have similar efficacy? A pooled analysis of two positive placebo-controlled studies in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2004; 19: 149–155.
- Lepola UM, Loft H, Reines EH. Escitalopram (10–20 mg/day) is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2003; 18: 211–217.
- Taylor WD, Doraiswamy PM. A systematic review of antidepressant placebo-controlled trials for geriatric depression: limitations of current data and directions for the future. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 2285–2299.
- Burke WJ, Gergel I, Bose A. Fixed-dose trial of the single isomer SSRI escitalopram in depressed outpatients. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 331–336.
- Wade A, Michael LO, Bang HK. Escitalopram 10 mg/day is effective and well tolerated in a placebo-controlled study in depression in primary care. *Int Clin Psychopharmacol* 2002; 17: 95–102.
- Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging* 2001; 18: 355–368.
- Barak Y, Swartz M, Levy D, Weizman R. Age-related differences in the side effect profile of citalopram. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003; 27: 545–548.

prof. MUDr. Jiří Horáček, Ph.D.
Psychiatrické centrum Praha
Ústavní 91, 181 03 Praha 8
horacek@pcp.f3.cuni.cz

