

Uvod

U svojoj povijesti dugoj 60 godina, Krka se iz malog farmaceutskog laboratorija razvila u jednu od vodećih generičkih farmaceutskih tvrtki u svijetu. Krkini inovativni generički lijekovi, odnosno generički lijekovi s dodanom vrijednosti, razvijaju se temeljem tvrtkinih vlastitih znanja i umijeća (know-how). Time se osigurava da se Krkini proizvodi istaknu ključnim prednostima pred konkurentnim proizvodima, što je rezultat razvoja novih tehnologija koje se primjenjuju u proizvodnji djelatnih sastojaka i farmaceutskih oblika. U Krki razvijamo nove farmaceutske oblike (raspadljive tablete za usta, tablete s produljenim oslobađanjem, kapsule s peletama itd.), koji olakšavaju primjenu lijekova i omogućuju nove načine njihove upotrebe. Prilikom planiranja svog asortimana proizvoda, pažljivo pratimo najčešće bolesti modernoga svijeta. Omogućujemo liječnicima i bolesnicima odabir između širokog spektra pakiranja, koncentracija i fiksnih kombinacija doza. Terapijska ekvivalentnost Krkinih proizvoda s proizvodom originatora dokazana je u in vivo ispitivanjima bioekvivalentnosti.

U Krki provodimo međunarodna interventna klinička ispitivanja (INTER-ARS, HEMERA, PAN-STAR, ESOLAS, ROSU-PATH, VICTORY), kojima pružamo odgovore na razna pitanja. U neinterventnim kliničkim ispitivanjima pratimo bolesnike u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U ovim ispitivanjima, odabir bolesnika, metode liječenja, odabir lijeka i njegova režima propisivanja, dizajn ispitivanja i praćenje bolesnika ne razlikuju se ni na koji način od utvrđenog liječenja. Rezultati ispitivanja koja su obuhvatila više od 250 000 bolesnika u 27 zemalja pokazuju da su Krkini lijekovi djelotvorni i sigurni u različitim grupama bolesnika. Rezultati ispitivanja dokumentiraju se, analiziraju i objavljuju u međunarodnim medicinskim časopisima i već desetljećima pridonose povjerenju koje stručna javnost i bolesnici imaju u Krkine lijekove. Sastavili smo zbirku znanstvenih radova pod naslovom „Krka u medicini i farmaciji“, u kojoj predstavljamo bogato iskustvo koje smo stekli u kliničkim ispitivanjima Krkinih lijekovima. Ispred vas je jedan odabrani članak iz ove publikacije. Nadamo se da će vam poslužiti kao još jedan dodatak u mozaiku Krkinih dodanih vrijednosti.

*Breda Barbič-Žagar
medicinska direktorica i
glavna urednica izdanja „Krka u medicini i farmaciji“*



Liječenje depresije, anksioznosti i depresije s anksioznosti Krkinim antidepresivima – velik izbor za različite tipove bolesnika

Suzana Vozelj Škrap,
Vojko Rebolj,
Tina Dular Meglič

Ključne riječi

Depresija, anksioznost, djelotvornost, sigurnost, escitalopram, sertralin, venlafaksin, mirtazapin

Sažetak

Depresija je onesposobljavajuća bolest koja pogađa velik dio populacije. Još uvijek nije dovoljno prepoznata i ne liječi se adekvatno. Kod većine su bolesnika s depresivnim i/ili anksioznim poremećajem prvi izbor lijekova antidepresivi. Smjernice i pregledi ne određuju posebnu klasu ili molekulu koja se preferira kao prvi izbor. Odabir pravog antidepresiva složen je proces i temelji se na bolesnikovim simptomima, komorbiditetima i sklonostima prema lijeku. Uz nalaze ispitivanja opisane u ovom članku, željeli bismo dodati dijelove mozaiku postojećih dokaza, kako bismo učinili lakšim odabir antidepresiva. Četiri Krkina antidepresiva pružaju sigurnost, djelotvornost i visoku kvalitetu, a budući da dolaze iz triju različitih klasa antidepresiva, također pružaju prikladan prvi izbor liječenja za širok spektar bolesnika.

Uvod

Svake godine 6% odraslih osoba doživi epizodu depresije, a tijekom svog života više od 15% populacije doživi epizodu depresije. Depresija je vodeći uzrok samoubojstva i trenutno je četvrta na listi bolesti koje opterećuju društvo, u smislu troškova liječenja, utjecaja na obitelj i njegovatelje te na produktivnost na radnome mjestu.¹ Ispitivanje globalnog opterećenja bolestima 2010. godine otkrilo je da je veliki depresivni poremećaj (*major depressive disorder*, MDD) bio drugi vodeći uzrok globalne onesposobljenosti i jedanaesti vodeći uzrok globalnog opterećenja. Ispitivanje je dodatno potvrdilo da su depresivni poremećaji vodeći izravni uzrok globalnog opterećenja bolestima i da pridonose teretu samoubojstva i ishemijske bolesti srca.²

Gotovo tri četvrtine (72,1%) bolesnika s cjeloživotnim velikim depresivnim poremećajem također je zadovoljilo kriterije za barem jedan od drugih poremećaja koje je ocjenjivala replikacija nacionalnog istraživanja o komorbiditetima u SAD-u, uključujući 59,2% bolesnika s anksioznim poremećajem.³ Javljanje simptoma depresije i anksioznosti zajedno povezuje se s većom ozbiljnosti simptoma, većim oštećenjem, više kroničnim tijekom bolesti, lošijim ishodom i većom incidencijom samoubojstva.⁴

Veliki depresivni poremećaj oko dva do tri puta češći je kod ljudi s kroničnim problemima s fizičkim zdravljem nego u ljudi s dobrim fizičkim zdravljem. Kronični fizički zdravstveni problemi mogu ubrzati i pogoršati depresiju, ali depresija također može nepovoljno utjecati na ishode postojećih fizičkih bolesti, uključujući povećanu smrtnost.¹ Bolesnici s depresivnim raspoloženjem često prijavljuju somatske tegobe ili imaju medicinski neobjašnjene simptome, osobito bol.⁵ Prevalencija komorbidne boli i depresije kreće se između 50 i 100%.^{6,7}

S druge strane, rizik od razvijanja depresivnog raspoloženja u bolesnika s kroničnom boli pokazuje povećanje za 2–3 puta.⁶ Sindromi kronične boli, poput glavobolje, boli u leđima, boli u zglobovima i drugdje, često prate veliki depresivni poremećaj i anksiozni poremećaj.⁸ Do 90% bolesnika s depresijom također ima probleme sa spavanjem⁹ i u tih bolesnika poboljšano spavanje znatno pridonosi boljoj suradljivosti bolesnika u liječenju.¹⁰

Depresija može biti onesposobljavajuća i uzrokovati puno boli te može postati kroničan poremećaj, posebice ako se ne liječi adekvatno.¹

Farmakoterapija je primaran izbor za medicinsko zbrinjavanje MDD-a.¹¹ Kao očita prva linija liječenja velike depresije ne postoji samo jedan antidepresiv iz bilo koje klase. Međutim, antidepresivi novije generacije, s poboljšanom sigurnosti i podnošljivosti, zamijenili su tricikličke antidepresive kao prvu liniju liječenja depresije.¹² Antidepresivi novije ili druge generacije uključuju selektivne inhibitore ponovne pohrane serotonina (SSRI), inhibitore ponovne pohrane serotonina i norepinefrina (SNRI) i druge lijekove s povezanim mehanizmima djelovanja koji selektivno ciljaju neurotransmitere.¹¹ Nekoliko sistemskih pregleda ispitalo je komparativnu djelotvornost i sigurnost antidepresiva druge generacije. Dva nedavna komparativna pregleda djelotvornosti pružaju najopsežnije, iako kontradiktorne, ocjene do danas.^{13,14} Jedan je pregled zaključio da se djelotvornost znatno ne razlikuje među antidepresivima druge generacije;¹⁴ na isti način, skupina iz ispitivanja MANGA (*Multiple meta-analyses of new generation antidepressants*) prijavila je da escitalopram i sertralin imaju najbolji omjer djelotvornosti i prihvatljivosti u usporedbi s ostalim antidepresivima druge generacije.¹³ Moguće nuspojave, praktičnost režima doziranja i troškovi mogu biti najbolje vodstvo u odabiru antidepresiva druge generacije za liječenje velike depresije u odraslih.

Najčešći čimbenici koje psihijatri uzimaju u obzir kada propisuju antidepresive jesu: izbjegavanje specifičnih nuspojava, prisutnost komorbidnih psihijatrijskih poremećaja i prisutnost specifičnih kliničkih simptoma. Povijest prethodnih liječenja, uključujući prethodan pozitivan ili neuspješan odgovor na lijek, sljedeći je najčešće potvrđen čimbenik koji utječe na odabir lijeka. Za više od pola propisanih lijekova, na odabir antidepresiva utjecala je prisutnost specifičnih kliničkih značajki. Zabilježeno je da na odabir lijekova najčešće utječu nesanica, visoka razina anksioznosti i umor. Glede utjecaja dijagnostičkog komorbiditeta, prisutnost komorbidnih anksioznih poremećaja, osobito paničnog poremećaja (PP) i generaliziranog anksioznog poremećaja (GAP), najčešće je utjecala na odabir antidepresiva. Zabrinutost vezana uz pojavu seksualne disfunkcije i porasta tjelesne težine nuspojave su koje su najviše utjecale na odabir lijekova.¹⁵

Ispitivanja Krkinih antidepresiva

U Krki smo proveli klinička ispitivanja na četirima antidepresivima: Krkin escitalopram (Ecytara[^]), Krkin sertralin (Asentra), oba iz klase SSRI-a, Krkin venlafaksin (Alventa) iz klase SNRI-a i Krkin mirtazapin (Mirzaten) iz klase noradrenergičkih i specifičnih serotonergičkih antidepresiva. Uključeni su podaci o ishodima iz pet ispitivanja, od kojih su četiri već bila objavljena u nezavisnim publikacijama,^{16–19} a dva od njih provedena su na Asentri. Sva su ispitivanja bila postmarketinška i neinterventna, osim ispitivanja s Mirzatenom, koje je bilo postmarketinško i interventno. Ispitivanja s lijekovima Ecytara i Asentra (na bolesnicima s depresivnim i/ili anksioznim poremećajem) provodili su uglavnom liječnici opće prakse; a s druge strane, u ispitivanjima s Asentrom (na bolesnicima sa socijalnim anksioznim poremećajem (SAP)), ispitivači lijekova Alventa i Mirzaten bili su psihijatri. Broj uključenih bolesnika bio je 2.229. Gotovo 70% uključenih bolesnika bile su žene. Ispitivanje s Krkinim escitalopramom provedeno je na 389 bolesnika, od kojih je većina imala dijagnozu depresije (64%), depresije i anksioznosti (19%) i anksioznosti (15%). Većina bolesnika nije bila prethodno liječena (83%), a neki su od njih dobivali terapiju antidepresivima ili anksioliticima (17%). Većina bolesnika uključenih u ispitivanje primala je 10 mg lijeka Ecytara od početka liječenja te su i zadržani na toj dozi. Prosječna doza nakon 8 tjedana bila je 11,6 mg escitaloprama na dan.

[^] U Hrvatskoj se proizvod stavlja na tržište pod nazivom marke Elicea.

Ispitivanje Krkina sertralina uključivalo je 1.526 bolesnika, koji su praćeni tijekom 6 mjeseci liječenja. Većina bolesnika patila je od depresije (preko 75%), a ostali od komorbidnog depresivnog i anksioznog poremećaja. Većina bolesnika započela je liječenje dozom od 50 mg lijeka Asentra, a nakon 6 mjeseci većina njih (69,1%) još uvijek je primala 50 mg lijeka Asentra na dan. Prosječna doza bila je 69,5 mg sertralina na dan.

Ispitivanje Krkina venlafaksina uključivalo je 171 bolesnika s epizodom depresije. Najveća skupina bolesnika (41,6%) patila je od prve epizode depresivnog poremećaja; ostali su već doživjeli jednu ili više prethodnih epizoda depresije i već su bili na terapiji za svoju trenutnu epizodu depresije. Srednja propisana osnovna vrijednost Alvente u cijelom uzorku bila je 75 mg i do kraja osmotjednog liječenja bila je statistički značajno povećana ($p < 0,0001$) do srednje vrijednosti od 172 mg/dan. Najveći broj bolesnika (50%) primao je 150 mg venlafaksina na dan.

Ispitivanje na Krkinu mirtazapinu uključivalo je 113 bolesnika s dijagnozom epizode teške depresije. Za 40% bolesnika to je bila prva epizoda depresije, ostali su imali jednu ili više epizoda depresije prije trenutne epizode. Prije uključivanja u ispitivanje, 48% bolesnika već se liječilo nekim drugim antidepresivom, a najčešće su to bili SSRI-i. Najčešći razlog za zamjenu prethodnog antidepresiva mirtazapinom bila je nedjelotvornost. Bolesnici su započeli terapiju s 15 mg Mirzatena, a nakon 3 dana većina njih primila je dozu od 30 mg. Dnevna doza na kraju ispitivanja bila je 45 mg kod 41% bolesnika, 30 mg kod 56% bolesnika i 15 mg kod 3% bolesnika. Prosječna doza nakon 8 tjedana terapije bila je 35,7 mg mirtazapina na dan.

U ispitivanju lijeka Asentra kod socijalnog anksioznog poremećaja, 30 bolesnika koji su prvi put dobili dijagnozu prema DSM-IV: SAP u cijelom spektru ozbiljnosti bilo je uključeno u ispitivanje. Bolesnici su liječeni dozom od 100 ili 150 mg sertralina na dan.

Antidepresivna djelotvornost lijekova dokazana je različitim mjerenjima: ocjenskom ljestvicom za klinički globalni dojam – ozbiljnost (CGI-S) i poboljšanje (CGI-I), Hamiltonovom ocjenskom ljestvicom za depresiju (HAM-D 17) i ljestvicom Beckova inventara depresije-II (BDI-II). Prema ljestvici HAM-D 17, odgovor na liječenje definiran je kao rezultat ljestvice HAM-D 17 koji je poboljšan za 50% u usporedbi s početnom vrijednosti, a remisija kao rezultat ljestvice HAM-D 17 ≤ 7 na kraju liječenja. Anksiolitički učinak lijekova mjereno je ljestvicom HAM-D faktor I, Liebowitzovom ljestvicom socijalne anksioznosti (LASA) ili neizravno kao promjena istodobno primjenjivanih anksiolitika tijekom razdoblja ispitivanja. Sigurnost je ocjenjivana kao postotak bolesnika s bilo kojom nuspojavom i broj bolesnika koji su prekinuli liječenje. Poboljšanje spavanja mjereno je ljestvicom HAM-D faktor VI i neizravno kao promjena broja istodobno primjenjivanih hipnotika tijekom razdoblja ispitivanja. Sindrom boli mjereno je skalom depresije i somatskih simptoma (DSSS). Zadovoljstvo liječenjem ocijenjeno je iz perspektive bolesnika i liječnika.

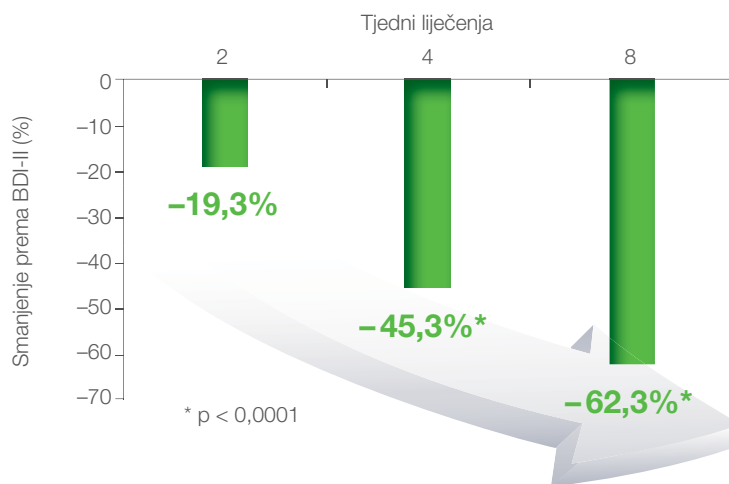
Rezultati

U ispitivanjima na Krkinim antidepresivima ispitivane su djelotvornost i sigurnost u liječenju depresije i/ili anksioznosti, kao i učinak odabranog lijeka na sindrome boli i spavanje.

Djelotvornost protiv depresije

U ispitivanjima na Krkinim antidepresivima, stanje se poboljšalo (izrazito ili umjereno) kod gotovo svih bolesnika. Prema ljestvici CGI-I, stanje se poboljšalo kod 95% (liječenje lijekovima Ecytara, Asentra i Alventa) ili 94% (u slučaju Mirzatena) bolesnika. Osim toga, u svim ispitivanjima koja su upotrebljavala ljestvicu CGI-S, taj se trend kretao u smjeru odsutnosti depresije ili prema blažoj ozbiljnosti depresije.

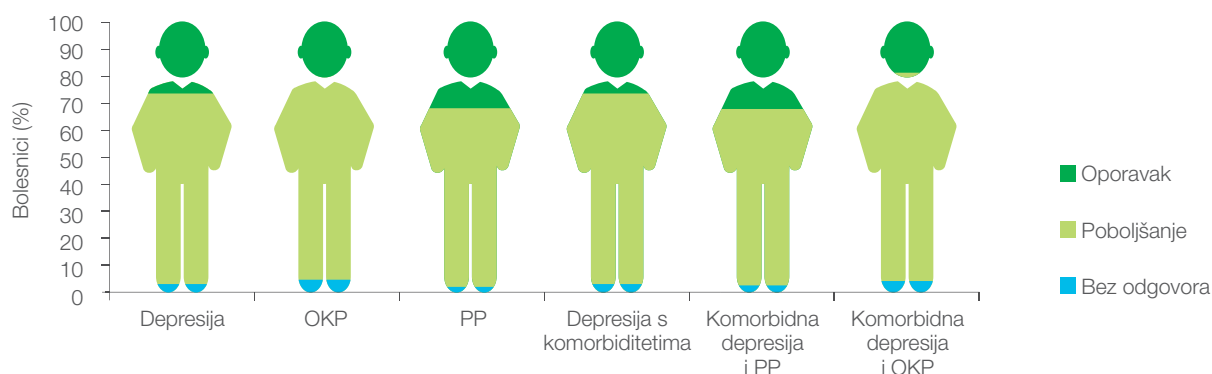
Prema svim mjerenim parametrima (ljestvice BDI-II, CGI-S i CGI-I), Ecytara se dokazala kao djelotvorna terapija za depresivne i/ili anksiozne bolesnike. Prosječna vrijednost prema BDI-II tijekom prvog posjeta bila je 32,7; nakon 8 tjedana liječenja (nakon četvrtog posjeta) bila je 12,3. Apsolutna vrijednost poboljšanja izražena ljestvicom BDI-II tijekom liječenja bila je 20,4. Relativno govoreći, BDI-II rezultat poboljšao se za 62,3% u 8 tjedana. Poboljšanje depresije na temelju ljestvice BDI-II bilo je statistički značajno prilikom svih kontrolnih posjeta (slika 1).



Slika 1. Smanjenje simptoma prema Beckovu inventaru depresije-II (BDI-II)

Izraženost simptoma prema ljestvici CGI-S prilikom prvog posjeta ocijenjena je prosječnim rezultatom 4,5, a prilikom četvrtog posjeta 2,2. Apsolutna vrijednost poboljšanja između prvog i četvrtog posjeta bila je 2,3. Relativno govoreći, rezultat CGI-S poboljšao se za 51% u 8 tjedana. Zbog poboljšanja simptoma, 63% bolesnika bilo je granično bolesno ili bez simptoma bolesti.

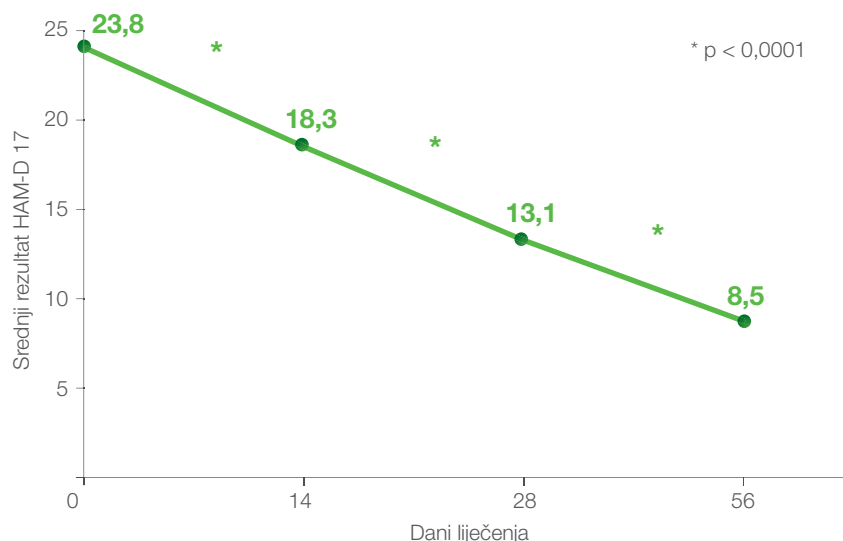
U ispitivanju na Krkinu sertralinu, stanje se poboljšalo kod 97,3% bolesnika. Najviši postotak oporavka ili poboljšanja pokazan je u skupini bolesnika s PP-om bez komorbiditeta (98,3%), a najniži kod bolesnika s opsesivno-kompulzivnim poremećajem (OKP), iako je postotak još uvijek bio vrlo visok (95,9%). Zanimljivo je da je najviši postotak nakon 6 mjeseci terapije Asentrom postignut kod bolesnika s PP-om s komorbidnom depresijom (33,3%). Depresivni bolesnici sa ili bez komorbiditeta doživjeli su poboljšanje ili oporavak u 97,2% slučajeva (slika 2).



Slika 2. Djelotvornost na kraju ispitivanja – usporedba kroz spektar dijagnoza

Djelotvornost lijeka Asentra bila je visoka u spektru svih dijagnoza i usporediva također u slučaju komorbiditeta depresije s anksioznim poremećajima.

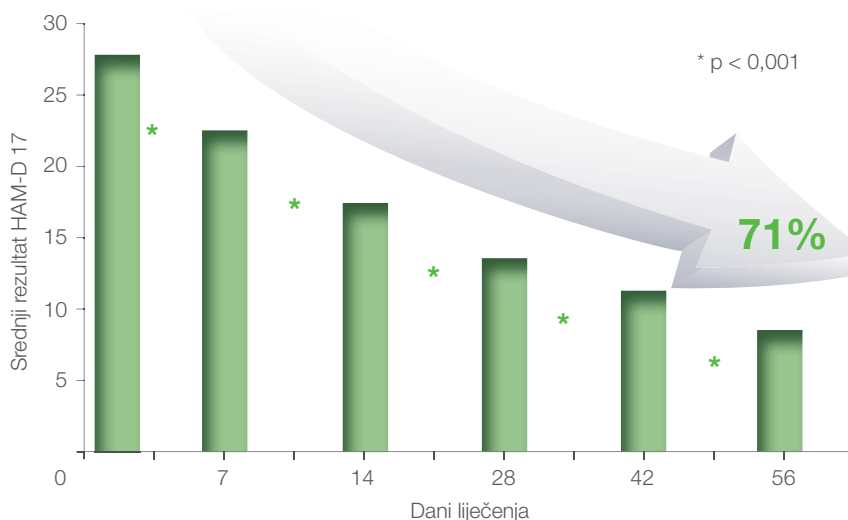
Bolesnici liječeni Krkinim venlafaksinom imali su ukupnu srednju početnu vrijednost rezultata HAM-D 17 prilikom prvog posjeta 23,8 bodova, što je statistički bilo značajno smanjeno na 8,5 bodova ($p < 0,0001$) prilikom četvrtog posjeta (nakon 8 tjedana). Statistički značajno smanjenje također je zabilježeno između pojedinačnih posjeta (slika 3).



Slika 3. Rezultat ljestvice HAM-D 17: graf prikazuje promjene prema posjetima u cijelom uzorku

Devedeset tri posto bolesnika reagiralo je na liječenje, a 45% postiglo je remisiju na kraju osmotjednog liječenja. Srednji rezultat početne vrijednosti od 4,8 bodova na ljestvici CGI-S (ozbiljna do teška bolest) bio je statistički značajno smanjen ($p < 0,0001$) na kraju osmotjednog liječenja na 2,5 bodova (granično do blago bolesni). Srednji rezultat ljestvice CGI-I prilikom drugog posjeta bio je 2,9 bodova (umjereno do blago poboljšanje) i bio je statistički značajno ($p < 0,0001$) smanjen krajem osmotjednog liječenja na 1,7 bodova (izrazito do umjereno poboljšanje).

Mirzaten je znatno smanjio simptome depresije, što je imalo statistički značaj prilikom svih kontrolnih posjeta. Razlika između početka liječenja Mirzatenom na kraju ispitivanja bila je 19,6 bodova (smanjenje za 71%) prema rezultatu ljestvice HAM-D 17 (slika 4).



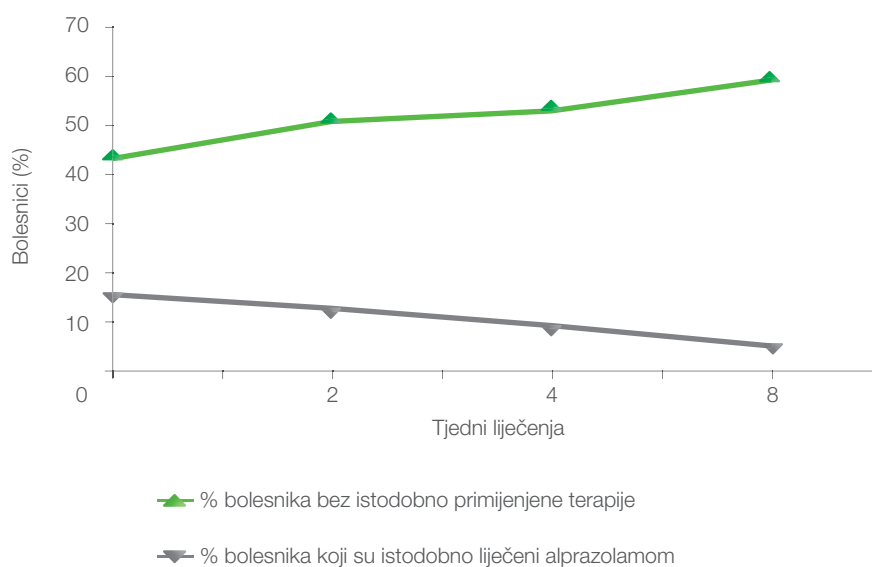
Slika 4. Poboljšanje depresije prema ljestvici HAM-D 17. Bolesnici po protokolu, n = 69.

Klinički značaj poboljšanja depresije u ovom ispitivanju bio je dodatno potvrđen uporabom ljestvica CGI-S i CGI-I ($p < 0,001$). Poboljšanje je ocijenjeno kao izraženo ili umjereno u usporedbi s početnom vrijednošću kod čak 90% bolesnika (prema ljestvici CGI-I). Stoga je više od 65% bolesnika ocijenjeno kao “nisu bolesni” ili “granično bolesni” prema rezultatima dobivenima ljestvicom CGI-S na kraju ispitivanja. Postotak bolesnika koji su odgovorili na liječenje Mirzatenom bio je iznimno visok, budući da je dosegnuo 97,1% u razdoblju od 8 tjedana. Remisija depresije na kraju liječenja zabilježena je kod više od polovice bolesnika (51,5%).

Anksiolitička djelotvornost

Anksiolitički učinak lijeka uočen je u svim ispitivanjima u kojima je mjereno (ispitivanja na lijekovima Ecytara, Asentra i Mirzaten).

Anksiolitički učinak lijeka Ecytara mjereno je neizravno kao broj bolesnika koji su istodobno liječeni alprazolamom. Broj bolesnika smanjio se između posjeta sa 61 na 20 (slika 5).



Slika 5. Primjena istodobne terapije (anksiolitik-alprazolam)

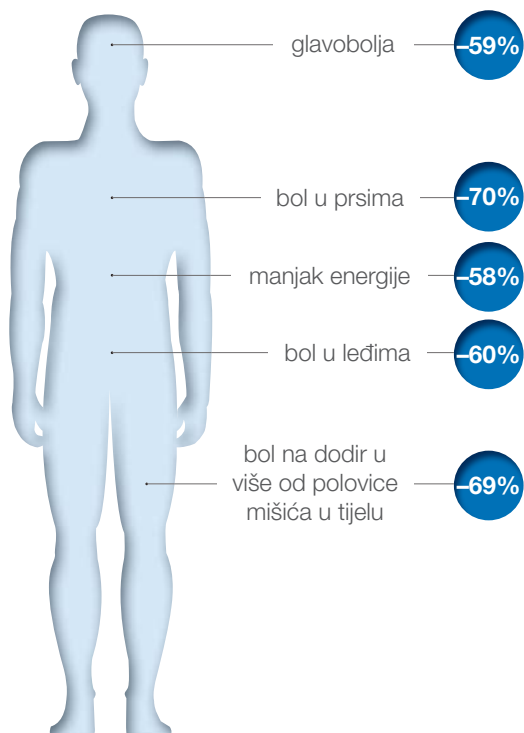
Mirzaten je smanjio simptome anksioznosti za 64,4% (mjereno ljestvicom HAM-D faktor I) tijekom liječenja (8 tjedana). Osim toga, anksiolitički učinak Mirzaten odrazio se u činjenici da je broj bolesnika s potrebom za anksiolitikom prije početka liječenja Mirzatenom bio smanjen tijekom razdoblja ispitivanja. Među bolesnicima koji su uzimali alprazolam, 35% njih prekinulo ga je uzimati tijekom razdoblja ispitivanja.

Šezdeset tri posto bolesnika doživjelo je izrazito ili umjereno poboljšanje (prema ljestvici CGI-I: rezultat 1 ili 2) SAP-a uz terapiju Asentrom. Prosječna ozbiljnost bolesti također se znatno smanjila prema ljestvici CGI-S (s 4,0 na 3,1 u 12 tjedana terapije).

Rezultat LASA pokazao je linearno smanjenje anksioznosti i dodatno u izbjegavanju društvenih situacija. Anksiolitički učinak Asentre, već u dozi od 100 mg na dan, uspješno je kao monoterapija pokrio simptome početnog stadija SAP-a.

Potiskivanje simptoma boli

Simptomi boli analizirani su u ispitivanju lijeka Alventa. Početna vrijednost rezultata ljestvice DSSS bila je 33,6 bodova i doživjela je statistički značajno smanjenje na 12,4 boda ($p < 0,0001$) na kraju ispitivanja. Za različite tipove boli, rezultati su bili:



Ozbiljnost simptoma glavobolje unutar prethodnih 7 dana: statistički značajno smanjenje – s 27,7% na 62,1% bolesnika bez glavobolje ($p < 0,0001$).

Bol u prsima pokazala je statistički značajan pad u cijelom uzorku na kraju 8-tjednog liječenja ($p < 0,0001$). Prilikom prvog posjeta, 22 od 148 bolesnika i na kraju liječenja 90 od 148 bolesnika nije osjećalo bol u prsima.

Umor ili manjak energije u cijelom uzorku bio je 2,2 boda i doživio je statistički značajan pad na 0,9 bodova ($p < 0,0001$) nakon 8 tjedana liječenja.

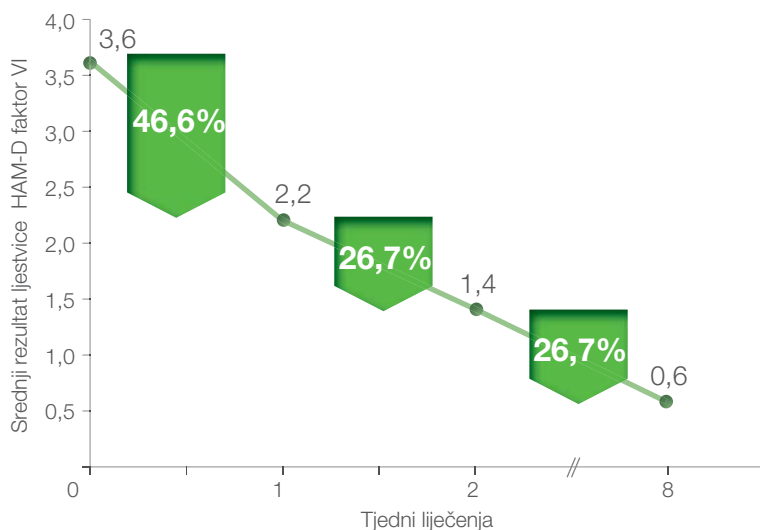
Odsutnost boli u leđima u cijelom uzorku zabilježena je kod 37 bolesnika te na kraju liječenja kod 83 od 148 bolesnika. Na kraju liječenja, udio bolesnika u skupinama s različitim stupnjevima ozbiljnosti boli u leđima statistički se značajno promijenila u korist onih s blažom boli ($p < 0,0001$).

Slično smanjenje također je zabilježeno glede boli na dodir u više od polovice mišića i također glede boli u vratu i ramenima.

Slika 6. Simptomi boli analizirani u ispitivanju s lijekom Alventa

Povoljan učinak na spavanje

U ispitivanju s Mirzatenom, poboljšanje spavanja mjereno je neovisno o poboljšanju depresije. Mirzaten je smanjio srednju vrijednost rezultata HAM-D (faktor VI – poboljšanje spavanja) – s 3,6 na 0,6 za čak 83,3% na kraju ispitivanja. Najveće poboljšanje uočeno je u prvom i drugom tjednu ispitivanja (slika 7). Neizravan dokaz djelotvornosti povoljnog učinka lijeka Mirzaten sadržan je u činjenici da se broj bolesnika kojima je bio potreban lijek za spavanje prije početka liječenja Mirzatenom smanjio tijekom razdoblja ispitivanja. Među bolesnicima koji su uzimali zolpidem, 11% njih prekinulo ga je uzimati tijekom razdoblja ispitivanja.



Slika 7. Poboljšanje spavanja (HAM-D faktor VI – nesanica) prema razdobljima liječenja: u prvom tjednu, u drugom tjednu i u posljednjih šest tjedana liječenja. Ukupno poboljšanje bilo je 3 boda (= poboljšanje za 83,3%). Bolesnici po protokolu, $n = 69$.

Sigurnost

Sva četiri Krkina antidepresiva dobro su se podnosila, a najbolju podnošljivost imali su lijekovi iz skupine SSRI-a, Ecytara i Asentra. Minimalan broj bolesnika prekinuo je liječenje zbog nuspojava povezanih s lijekovima. Najčešće nuspojave bile su, kao što je i očekivano, one uobičajene za svaki lijek.

Bolesnici su dobro podnosili lijek Ecytara, budući da 89,3% ispitanika nije imalo nikakve nuspojave, a nuspojave ocijenjene kao vezane za escitalopram činile su 1,1%. Tri najčešće nuspojave bile su mučnina (4,1%), glavobolja (2,1%) i nesаница (0,8%). Odlični rezultati pokazani su za podnošljivost Asentre. Neki bolesnici prijavili su nuspojavu, a samo minimalan postotak (0,5%) bolesnika prekinuo je liječenje zbog nuspojava.

Prilikom liječenja Alventom 72% bolesnika nije imalo nikakve nuspojave. Najčešće nuspojave koje su bolesnici prijavljivali bile su mučnina (3,7%), suha usta (3,7%) i omaglica (1,9%). Liječenje je prekinulo 9,3% bolesnika, a ni u jednom od tih slučajeva korelacija između nuspojava nije bila odgovor na povećanje doze ili na apsolutnu veličinu doze.

Kod terapije Mirzatenom, 39,2% bolesnika doživjelo je barem jednu nuspojavu; međutim, samo 2,9% moralo je prekinuti liječenje zbog nuspojava. Najčešće nuspojave bile su povećanje tjelesne težine (8,8%), omaglica i povećan apetit (6,9% za svako). Prosječna tjelesna težina povećala se u tijeku ispitivanja za 2,8 kg ($p < 0,0001$). Indeks tjelesne mase povećao se za 1 (od 25,7 na 26,7; $p < 0,0001$).

Zadovoljstvo terapijom

Bolesnici liječeni Krkinim antidepresivima bili su jako zadovoljni terapijom s gledišta bolesnika i liječnika. Liječenje je u većini slučajeva ocijenjeno kao odlično ili dobro. Bolesnici su ocijenili terapiju lijekovima Ecytara, Alventa i Mirzaten odličnom ili dobrom u 95%, 89%, odnosno 95,7%, a liječnici u 96%, 94%, odnosno 98,6% slučajeva.

Rasprava

Odabir terapije za depresivne bolesnike složen je proces i temelji se na stanju pojedinog bolesnika, uključujući specifične kliničke simptome (nesanica, anksioznost, umor), komorbidne poremećaje i također nuspojave specifične za dotični lijek. Krkini antidepresivi iz različitih klasa nude rješenje za većinu depresivnih bolesnika. Adekvatan/pravi odabir prvog antidepresiva i prikladne terapijske doze ključni su za uspješan oporavak. U ispitivanjima s Krkinim antidepresivima kod vrlo visokog postotka (u prosjeku 95%) bolesnika stanje se poboljšalo prema ljestvici CGI-I. Ljestvicu CGI-S teško je usporediti, jer su bolesnici uključeni u različita ispitivanja kao početnu vrijednost imali različitu ozbiljnost bolesti. Neovisno o tome, u svim ispitivanjima trend se kretao prema odsutnosti bolesti ili blažoj ozbiljnosti bolesti. Ocjenska ljestvica BDI-II upotrebljavana je samo u ispitivanju lijeka Ecytara i potvrdila je vrlo dobru djelotvornost lijeka, što je sukladno prethodno objavljenoj meta-analizi¹³ i ispitivanjima s escitalopramom.^{20, 21} Alventa je pokazala visoku stopu odgovora i remisije, koja je ipak usporediva s drugim ispitivanjima s venlafaksinom.²²⁻²⁴ Mirzaten je potvrdio vrlo visoku djelotvornost i zadovoljstvo bolesnika, čak i kad su bolesnici uključeni u ispitivanje imali viši CGI-S u usporedbi s drugim ispitivanjima uključenima u ovaj pregled. Usporediva djelotvornost također je zabilježena u prethodno objavljenim ispitivanjima s mirtazapinom.^{25, 26}

U ispitivanjima s lijekom Ecytara bio je uključen relativno visok postotak bolesnika s anksioznosti ili popratnom anksioznosti. Niža količina primijenjenog anksiolitika neizravno je potvrdila anksiolitičku djelotvornost lijeka Ecytara, što je u skladu s objavljenim ispitivanjima escitaloprama.^{27, 28}

Oba ispitivanja s Asentrom potvrdila su njegovu djelotvornost, ne samo kod depresivnih bolesnika s komorbiditetima, već i kod bolesnika s PP-om, OKP-om i SAP-om. Kao što su pokazala prethodna ispitivanja, sertralin ima sličnu djelotvornost, kao i drugi SSRI-i u liječenju depresivnog i anksioznog poremećaja.²⁹ U ispitivanju s Mirzatenom, njegov anksiolitički učinak potvrđen je izravno (mjereno ljestvicom HAM-D, faktor I) i neizravno (smanjen broj bolesnika s potrebom anksiolitičke terapije), što također podupiru prethodno objavljeni članci.^{25, 26}

Osim što je djelotvorna u liječenju simptoma depresije, Alventa je pokazala svoju djelotvornost u liječenju bolnih somatskih simptoma depresije. Postoje značajni dokazi koji podupiru venlafaksin kao djelotvornu terapiju za razne sindrome kronične boli (tj. neuropatsku bol, fibromijalgiju, kroničnu bol u leđima, u profilaksi migrene, kod tenzijske glavobolje).^{30–34}

Mirzaten je pokazao vrlo visoku djelotvornost na sindrome smetnji spavanja, uz najveće poboljšanje u prvom tjednu terapije, što je u skladu s prethodno objavljenim ispitivanjem s mirtazapinom.³⁵

Podnošljivost svih četiriju Krkinih antidepresiva bila je vrlo visoka: najvišu su među SSRI-ima imali Ecytara i Asentra. Minimalan broj bolesnika prekinuo je liječenje zbog nuspojava povezanih s lijekovima. Najčešće nuspojave bile su one očekivane. Podnošljivost lijeka Ecytara potvrđena ispitivanjem uključenim u ovaj pregled u skladu je s prethodnim ispitivanjima u kojima su nuspojave escitaloprama zabilježene kao općenito blage do umjerene i prolazne,³⁶ a escitalopram kao siguran i dobro podnošljiv u kratkoročnom i dugoročnom liječenju MDD-a i anksioznih poremećaja (umjereni do teški GAP ili SAP, PP (sa ili bez agorafobije), kao i OKP).^{37, 38} U ispitivanju s lijekom Asentra, zabilježena je odlična podnošljivost uz praktički nijedan prekid ispitivanja zbog nuspojava. Sertralin općenito ima vrlo visoku podnošljivost,^{39, 40} a u usporedbi s drugim SSRI-ima čini se barem jednako dobro podnošljivim kao i ostali, a također može imati povoljniji profil nuspojava.⁴¹ Nuspojave uz lijek Alventa bile su one očekivane; štoviše, povećanje doze nije izazvalo nijednu nuspojavu zbog koje je terapija morala biti prekinuta. Incidencija nuspojava s venlafaksinom u drugim ispitivanjima slična je onoj kod bolesnika koji primaju liječenje dobro etabliranim SSRI-ima.⁴² U ispitivanju s lijekom Mirzaten, zabilježeni su neki prekidi liječenja zbog nuspojava. Najčešća nuspojava bila je porast tjelesne težine u početku terapije, koja je također uočena i u drugim ispitivanjima s mirtazapinom.^{43, 44} Unatoč tome, u jednom od tih dvaju ispitivanja porast tjelesne težine bio je manji nego s tricikličkim antidepresivima.⁴³ U slučajevima kada bolesnici nenamjerno gube težinu u tijeku depresije, dobivanje apetita i težine može biti povoljno. Mirtazapin je općenito dobro podnošljiv kod bolesnika s depresijom i nema nuspojava vezanih uz seksualnu funkciju. Štoviše, prebacivanje bolesnika sa seksualnom disfunkcijom izazvanom lijekovima iz skupine SSRI-a na mirtazapin poboljšalo je seksualnu funkciju.^{45, 46}

U ispitivanjima s lijekovima iz skupine SSRI-a, u kojima su ispitivači bili uglavnom liječnici opće prakse, doze lijekova Ecytara i Asentra bile su u nižem intervalu preporučene doze,^{47, 48} dok su u ispitivanjima s Asentrom u bolesnika sa SAP-om, s Mirzatenom i Alventom, koja su provodili psihijatri, doze bile više – u sredini preporučenog intervala doziranja.^{48–50} Preporučuje se da se antidepresiv koji se dobro podnosi titrira na veću dozu dok se ne postigne dovoljna djelotvornost.⁵¹ Neka ispitivanja koja su proveli liječnici opće prakse iz primarne skrbi dokazuju naše opažanje glede nižih doza antidepresiva propisanih bolesnicima.^{52–54}

Zaključci

Krkina ispitivanja s lijekovima Ecytara, Asentra, Mirzaten i Alventa potvrdila su rezultate mnogih prethodnih objavljenih kliničkih ispitivanja provedenih u kliničkoj praksi. Oni su doprinos zbirci dokaza o Krkinim antidepresivima u smislu njihove sigurnosti, djelotvornosti i sveukupne kvalitete. Sva četiri Krkina antidepresiva osiguravaju visoku kvalitetu, sigurnost, djelotvornost i podnošljivost, a ipak njihovi mehanizmi djelovanja dopuštaju liječnicima da odaberu onaj koji je najprikladniji za simptome i potrebe bolesnika.

Literatura:

- ¹ Pilling S, Anderson I, Goldberg D. Depression in adults, including those with a chronic physical health problem: summary of NICE guidance. [internet] *BMJ* 2009; 339: b4108. [cited 2014 Jul 9]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3230232/pdf/bmj.b4108.pdf>
- ² Ferrari AJ, Charlson FJ, Norman RE. Burden of depressive disorders by country, sex, age, and year: findings from the global burden of disease study 2010. [internet] *PLoS Med* 10 (11): e1001547. oi:10.1371/journal.pmed.1001547. [cited 2014 Jul 9]. Available from: <http://www.plosmedicine.org/article/info:doi/10.1371/journal.pmed.1001547>
- ³ Kessler RC, Berglund P, Demler O. The epidemiology of major depressive disorder: Results from the national comorbidity survey replication. *JAMA* 2003; 289 (23): 3095–105.
- ⁴ Silverston PH, Salinas E. Efficacy of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder and comorbid generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 523–9.
- ⁵ Bègrè S, Traber M, Gerber M et al. Change in the pain severity with open label venlafaxine use in patients with a depressive symptomatology: an observational study in primary care. *European Psychiatry* 2008; 23: 178–86.
- ⁶ Bair MJ, Robinson RL, Katon W et al. Depression and pain comorbidity: a literature review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2433–86.
- ⁷ Kroenke K, Messina N, Benattia I et al. Venlafaxine extended release in short term treatment of depressed and anxious primary care patients with multisomatoform disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 72–80.
- ⁸ Gureje O. Psychiatric aspects of pain. *Current opinion in psychiatry* 2007; 20 (1): 42–6.
- ⁹ Thase ME. Antidepressant treatment of the depressed patient with insomnia. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 (Suppl 17): 28–31.
- ¹⁰ Wilson S, Argyropoulos S. Antidepressants and sleep. A qualitative review of the literature. *Drugs* 2005; 65 (7): 927–47.
- ¹¹ Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC et al. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: An updated meta-analysis. *Ann Intern Med* 2011; 155 (11): 772–85.
- ¹² Dupuy JM, Ostacher MJ, Huffman J. A critical review of pharmacotherapy for major depressive disorder. [internet] *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2011; 14 (10): 1417–31. [cited 2014 Jul 9]. Available from: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=8408836>
- ¹³ Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 746–58.
- ¹⁴ Gartlehner G, Hansen RA, Thieda P et al. Comparative effectiveness of second-generation antidepressants in the pharmacologic treatment of adult depression. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007.
- ¹⁵ Zimmerman M, Posternak M, Friedman M et al. Which factors influence psychiatrists' selection of antidepressants? *Am J Psychiatry* 2004; 161: 1285–9.
- ¹⁶ Plesničar BK. Efficacy and tolerability of venlafaxine extended release in patients with major depressive disorder. *Psychiatr Danub* 2010; 22 (3): 413–7.
- ¹⁷ Kapš P, Zupanc N. Neintervencijsko spremljanje varnosti in učinkovitosti escitaloprama (Ecytara®) v zdravljenju depresije in anksioznih motenj. *Med Razgl* 2012; 51: 229–34.
- ¹⁸ Terzič D, Rebolj V. Učinkovitost in varnost mirtazapina (Mirzaten®) v zdravljenju velike depresivne epizode. *Viceversa* 2006; 51: 2–18.
- ¹⁹ Avedisova AS et al. Primarno zdravljenje socialne anksiozne motnje: možnosti za uporabo preparata Asentra, Психиатрия и психофармакотерапия том 9 № 2, 2007.
- ²⁰ Kiltz DC, Wade AG, Andersen HF et al. Baseline severity of depression predicts antidepressant drug response relative to escitalopram. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10 (6): 927–36.
- ²¹ Yevtushenko VY, Belous AI, Yevtushenko YG et al. Efficacy and tolerability of escitalopram versus citalopram in major depressive disorder: a 6 week, multicenter, prospective, randomized, double blind, active controlled study in adult outpatients. *Clin Ther* 2007; 29 (11): 2319–32.
- ²² Shelton RC, Haman KL, Rapaport MH et al. A randomized, double-blind, active control study of sertraline versus venlafaxine XR in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1674–81.
- ²³ Mehtonen OP, Sogaard J, Roponen P et al. Randomized, double-blind comparison of venlafaxine and sertraline in outpatients with major depressive disorder. Venlafaxine 631 Study Group. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 95–100.
- ²⁴ Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP et al. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2009; 259: 172–85.
- ²⁵ Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine A review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009; 23 (6): 427–52.
- ²⁶ Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 (4): 631–41.
- ²⁷ Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL. Escitalopram: A review of its use in the management of anxiety disorders. *CNS Drugs* 2006; 20 (9): 763–90.
- ²⁸ Baldwin DS, Reines EH, Guiton C et al. Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (10): 1583–92.
- ²⁹ McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2 (5): 883–92.
- ³⁰ Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB et al. Antidepressants in the treatment of neuropathic pain. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96 (6): 399–409.
- ³¹ Songer DA, Schulte H. Venlafaxine for the treatment of chronic pain. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (5): 737.
- ³² Sayar K, Aksu G, Ak I et al. Venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Ann Pharmacother* 2003; 37 (11): 1561–5.
- ³³ Ozyalcin SN, Talu GK, Kiziltan E et al. The efficacy and safety of venlafaxine in the prophylaxis of migraine. *Headache* 2005; 45 (2): 144–52.
- ³⁴ Zissis NP, Harmoussi S, Vlaikidis N et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of venlafaxine XR in out-patients with tension-type headache. *Cephalalgia*. 2007; 27 (4): 315–24.

- ³⁵ Baker RA, Schutte AJ. Onset of antidepressant efficacy in depressed patients treated with mirtazapine fast dissolving tablets versus sertraline. Poster presented at American Psychiatric Association 156 th Annual Meeting, May 17–22, 2003, San Francisco, USA.
- ³⁶ Garnock-Jones KP, McCormack PL. Escitalopram: A review of its use in the management of major depressive disorder in adults. *CNS Drugs* 2010; 24 (9): 769–96.
- ³⁷ Dhillon S, Scott LJ, Plosker GL. Escitalopram: A review of its use in the management of anxiety disorders. *CNS Drugs* 2006; 20 (9): 763–90.
- ³⁸ Baldwin DS, Reines EH, Guiton C et al. Escitalopram therapy for major depression and anxiety disorders. *Ann Pharmacother* 2007; 41 (10): 1583–92.
- ³⁹ Edwards JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of selective serotonin reuptake inhibitors. *Drugs* 1999; 57 (4): 507–33.
- ⁴⁰ Lydiard RB, Stahl SM, Hertzman M et al. A double-blind, placebo-controlled study comparing the effects of sertraline versus amitriptyline in the treatment of major depression. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (11): 484–91.
- ⁴¹ McRae AL, Brady KT. Review of sertraline and its clinical applications in psychiatric disorders. *Exp Opin Pharmacother* 2001; 2 (5): 883–92.
- ⁴² Wellington K, Perry CM. Venlafaxine extended-release: A review of its use in the management of major depression. *CNS Drugs* 2001; 15 (8): 643–69.
- ⁴³ Thase ME, Nierenberg AA, Keller MB, Panagides J. Efficacy of mirtazapine for prevention of depressive relapse: a placebo-controlled double-blind trial of recently remitted high-risk patients. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (10): 782–8.
- ⁴⁴ Deshmukh R, Franco K. Managing weight gain as a side effect of antidepressant therapy. *Cleveland Clinic J Med* 2003; 70 (7): 614–23.
- ⁴⁵ Croom KF, Perry CM, Plosker GL. Mirtazapine – A review of its use in major depression and other psychiatric disorders. *CNS Drugs* 2009; 23 (6): 427–52.
- ⁴⁶ Szegedi A, Schwertfeger N. Mirtazapine: a review of its clinical efficacy and tolerability. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6 (4): 631–41.
- ⁴⁷ SmpC Elicea®
- ⁴⁸ SmpC Asentra®
- ⁴⁹ SmpC Mirzaten®
- ⁵⁰ SmpC Alventa®
- ⁵¹ Antidepressants. Clinical guidelines for antidepressant use in primary and secondary care. [internet]. February 2010. [cited 2014 Jul 9]. Available from: http://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&frm=1&source=web&cd=1&ved=0CCwQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.lincolnshire.nhs.uk%2Fpolicies%2Fdoc_download%2F478-vol-4-no-5-pace-bulletin&ei=ZZN0U_LsJuqK7Aa1ulHoBw&usg=AFQjCNHnMxHBaC24M0s3C0OZx3U7EM9aNQ&bvm=bv.66699033,d.ZGU
- ⁵² 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: 211–7.
- ⁵³ Montgomery SA, Huusom AKT, Bothmer J. A randomised study comparing escitalopram with venlafaxine XR in primary care patients with major depressive disorder. *Neuropsychobiology* 2004; 50: 57–64.
- ⁵⁴ Kroenke K, West SL, Swindle R et al. Similar effectiveness of paroxetine, fluoxetine and sertraline in primary care, a randomized trial. *JAMA* 2001; 286 (23): 2947–55.

Autori

mr. sc. Suzana Vozelj Škrap, mr. pharm.
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

Vojko Rebolj, dr. med.
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija

mr. sc. Tina Dular Meglič, dipl. mikrobiolog
Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana, Slovenija